

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

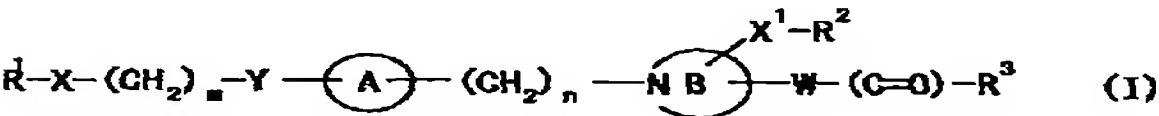
(11) 特許出願公開番号
特開2003－137865
(P 2 0 0 3 － 1 3 7 8 6 5 A)
(43) 公開日 平成15年 5 月14日 (2003. 5. 14)

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
C07D207/34		C07D207/34	4C063
A61K 31/40		A61K 31/40	4C065
31/4025		31/4025	4C069
31/415		31/415	4C084
31/4155		31/4155	4C086
審査請求 未請求 請求項の数25 O L (全124頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2002－315096 (P 2002－315096)	(71) 出願人	000002934
(62) 分割の表示	特願2000－347462 (P 2000－347462) の分割		武田薬品工業株式会社
(22) 出願日	平成12年11月 9 日 (2000. 11. 9)	(72) 発明者	大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 百瀬 祐
(31) 優先権主張番号	特願平11－320317	(72) 発明者	兵庫県宝塚市すみれガ丘 2 丁目 8 番 7 号 前川 毅志
(32) 優先日	平成11年11月10日 (1999. 11. 10)	(72) 発明者	奈良県生駒郡斑鳩町五百井 1 丁目 2 番21号 小高 裕之
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	兵庫県神戸市北区桂木 2 丁目12番地12 100080791
(31) 優先権主張番号	特願平11－352237	(74) 代理人	弁理士 高島 一
(32) 優先日	平成11年12月10日 (1999. 12. 10)		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 含窒素 5 員複素環化合物

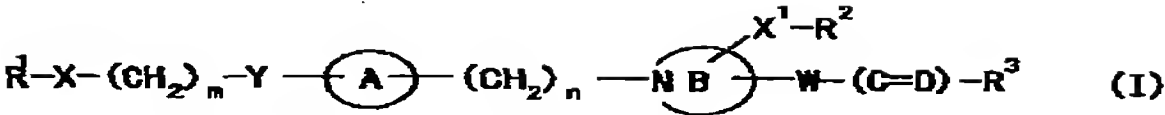
(57) 【要約】
【課題】 優れた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、糖尿病、高脂血症、耐糖能不全、炎症性疾患、動脈硬化症などの予防・治療剤として有用な新規含窒素 5 員複素環化合物を提供する。
【解決手段】 一般式
【化 1 】



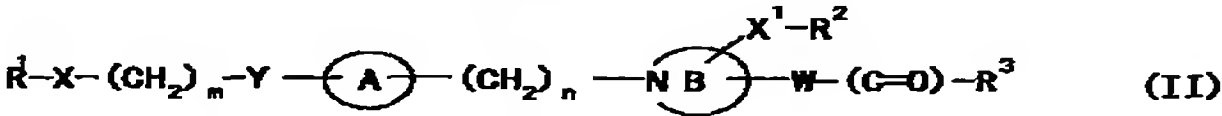
〔式中、R¹ は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；X は結合手等を；m は 0 ないし 3 の整数を；Y は酸素原子等を；環 A は 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；n は 1 ないし 8 の整数を；環 B はアルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素 5 員複素環を；X¹ は結合手等を；R² は水素原子等を；W は結合手等を；R³ は－O R^{*} (R^{*} は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) 等以示される基を示す。ただし、環 A が置換されていてもよいベンゼン環であり、Y が酸素原子、

硫黄原子、－NH－または－CONH－であるとき、R¹ が置換されていてもよい複素環基であるか、R² が置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である〕で表される化合物またはその塩。

【特許請求の範囲】
【請求項 1】 一般式
【化 1】



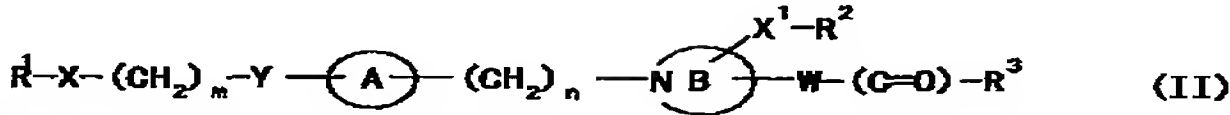
〔式中、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、－CO－、－CS－、－CR⁴（OR⁵）－または－NR⁶－（R⁴およびR⁶は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R⁵は水素原子または水酸基の保護基を示す）で示される基を；mは0ないし3の整数を；Yは酸素原子、硫黄原子、－SO－、－SO₂－、－NR⁷－、－CONR⁷－または－NR⁷CO－（R⁷は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で示される基を；環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；nは1ないし8の整数を；環Bはアルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素5員複素環を；X¹は結合手、酸素原子、硫黄原子、－SO－、－SO₂－、－O－SO₂－または－NR¹⁶－（R¹⁶は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で示される基を；R²は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を；R³は－OR⁸（R⁸は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）または－NR⁹R¹⁰（R⁹およびR¹⁰は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、またR⁹およびR¹⁰は結合して環を形成していてもよい）で示される基を示す。ただし、環Aが置換されていてもよいベンゼン環であり、Yが酸素原子、硫黄原子、－NH－または－CONH－である



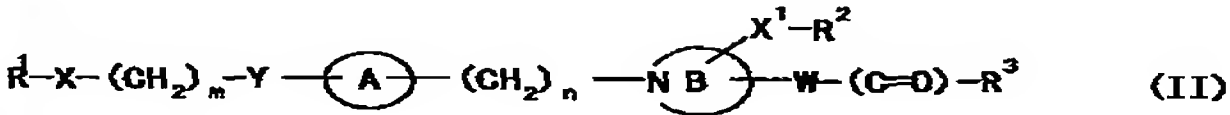
〔式中、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、－CO－、－CS－、－CR⁴（OR⁵）－または－NR⁶－（R⁴およびR⁶は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R⁵は水素原子または水酸基の保護基を示す）で示される基を；mは0ないし3の整数を；Yは酸素原子、硫黄原子、－SO－、－SO₂－、－NR⁷－、－CONR⁷－または－NR⁷CO－（R⁷は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で示される基を；環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；nは1ないし8の整数を；環Bはアルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素5員複素環を；X¹は結合手、酸素原子、硫黄原子、－SO－、－SO₂－、－O－SO₂－または

とき、R¹が置換されていてもよい複素環基であるか、R²が置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である〕で表される化合物またはその塩。
【請求項 2】 X¹が結合手であり、環Bが含窒素5員複素環である請求項1記載の化合物。
【請求項 3】 R¹が置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよい環状炭化水素基である請求項1記載の化合物。
【請求項 4】 R¹が置換されていてもよい複素環基である請求項1記載の化合物。
【請求項 5】 Xが結合手である請求項1記載の化合物。
【請求項 6】 mが1または2である請求項1記載の化合物。
【請求項 7】 Yが酸素原子である請求項1記載の化合物。
【請求項 8】 環Aが1ないし3個の置換基をそれぞれさらに有していてもよいベンゼン環またはピリジン環である請求項1記載の化合物。
【請求項 9】 nが1ないし3の整数である請求項1記載の化合物。
【請求項 10】 X¹が結合手または酸素原子である請求項1記載の化合物。
【請求項 11】 Wが炭素数1ないし8の2価の炭化水素残基である請求項1記載の化合物。
【請求項 12】 R³が－OR⁸（R⁸は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で示される基である請求項1記載の化合物。
【請求項 13】 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。
【請求項 14】 一般式
【化 2】
－NR¹⁶－（R¹⁶は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で示される基を；R²は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を；R³は－OR⁸（R⁸は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）または－NR⁹R¹⁰（R⁹およびR¹⁰は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、またR⁹およびR¹⁰は結合して環を形成していてもよい）で示される基を示す。〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬組成物。
【請求項 15】 X¹が結合手であり、環Bが含窒素5

員複素環である請求項 1 4 記載の組成物。
【請求項 1 6】 糖尿病の予防・治療剤である請求項 1 4 記載の組成物。
【請求項 1 7】 高脂血症の予防・治療剤である請求項 1 4 記載の組成物。
【請求項 1 8】 耐糖能不全の予防・治療剤である請求項 1 4 記載の組成物。



〔式中の記号は請求項 1 4 記載と同意義を示す〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受容体機能調節剤。
【請求項 2 2】 ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドである請求項 2 1 記載の剤。



〔式中の記号は請求項 1 4 記載と同意義を示す〕で表される化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性改善剤。
【請求項 2 5】 請求項 1 記載の化合物またはその塩と糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤および尿失禁・頻尿治療剤から選ばれる 1 種以上の薬剤とを組み合わせる医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

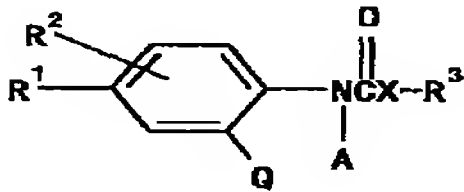
【発明の属する技術分野】本発明は、優れた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有し、糖尿病、高脂血症、耐糖能不全、炎症性疾患、動脈硬化症などの予防・治療剤として有用な新規含窒素 5 員複素環化合物に関する。また、本発明は、含窒素 5 員複素環化合物を含有してなる、糖尿病、高脂血症または耐糖能不全の予防・治療剤に関する。さらに、本発明は、含窒素 5 員複素環化合物を含有してなる、レチノイド関連受容体機能調節剤またはインスリン抵抗性改善剤に関する。

【0002】

【従来の技術】特許文献 1 には、一般式

【0003】

【化 5】



【0004】〔式中、R¹ はアルキル、ハロアルキルまたはアルコキシなどを表し、R² は水素、アルキルまたはハロアルキルなどを表し、R³ はアルキル、シクロア

【請求項 1 9】 炎症性疾患の予防・治療剤である請求項 1 4 記載の組成物。
【請求項 2 0】 動脈硬化症の予防・治療剤である請求項 1 4 記載の組成物。
【請求項 2 1】 一般式
【化 3】

【請求項 2 3】 レチノイド X 受容体リガンドである請求項 2 1 記載の剤。

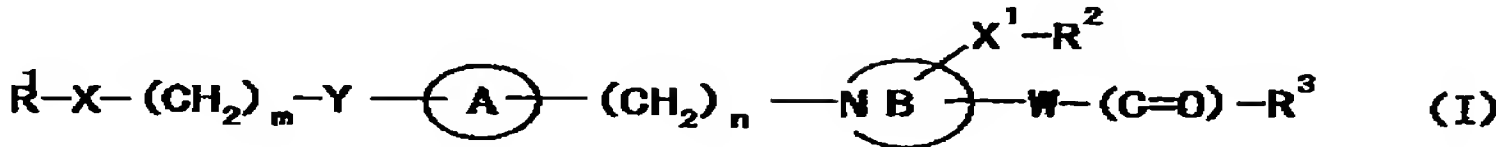
【請求項 2 4】 一般式

【化 4】

ルキルまたはアルケニルなどを表し、X は酸素、硫黄、NR⁶ または単結合を表し、Q はアゾール類などを表す〕で表される 2, 4 - 置換アニリン誘導体およびそれを含有する除草剤が記載されている。しかしながら、該誘導体が血糖低下作用および血中脂質低下作用を有することは報告されていない。ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体ガンマ (PPAR γ) は、ステロイドホルモン受容体や甲状腺ホルモン受容体に代表される核内ホルモン受容体スーパーファミリーの一員で、脂肪細胞分化のごく初期にその発現が誘導され、マスターレギュレーターとして脂肪細胞の分化に重要な役割を果たしている。PPAR γ は、リガンドと結合することによりレチノイド X 受容体 (RXR) と二量体を形成し、核内で標的遺伝子の応答性部位と結合して転写効率を直接制御 (活性化) している。近年、プロスタグランジン D₂ の代謝物である 15 - デオキシ- $\Delta^1,2,14$ - プロスタグランジン J₂ が PPAR γ の内因性リガンドである可能性が示唆され、さらに、チアゾリジンジオン誘導体に代表される一種のインスリン感受性増強薬が PPAR γ のリガンド活性を有し、その強さと血糖低下作用あるいは脂肪細胞分化促進作用が平行することが判明した (非特許文献 1 ~ 3)。さらに、最近、1) ヒト脂肪肉腫由来の培養細胞に PPAR γ が発現し、PPAR γ リガンドの添加によってその増殖が停止すること (非特許文献 4)、2) インドメタシン、フェノプロフェンに代表されるノンステロイド抗炎症薬が PPAR γ リガンド活性を持つこと (非特許文献 5)、3) 活性化されたマクロファージで PPAR γ が高発現し、そのリガンド添加によって炎症に関与する遺伝子の転写が阻害されること (非特許文献 6)、4) PPAR γ リガンドが、単球による炎症性サイトカイン (非特許文献 7) などが判明している。

【0005】

【特許文献 1】特開平 1 0 - 7 2 4 3 4 号公報
【非特許文献 1】セル (Cell)、8 3 巻、8 0 3 頁 (1 9 9 5 年)
【非特許文献 2】ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry) 2 7 0 巻、1 2 9 5 3 頁 (1 9 9 5 年)
【非特許文献 3】ジャーナル・オブ・メディシナル・ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、3 9 巻、6 5 5 頁 (1 9 9 6 年)
【非特許文献 4】プロシーディングス・オブ・ザ・ナショナル・アカデミー・オブ・サイエンス・オブ・ザ・ユナイテッド・ステイツ・オブ・アメリカ (Proceedings of The National Academy of Sciences of The United States of America) 9 4 巻、2 3 7 頁 (1 9 9 7 年)
【非特許文献 5】ザ・ジャーナル・オブ・バイオロジカル・ケミストリー (The Journal of Biological Chemistry)



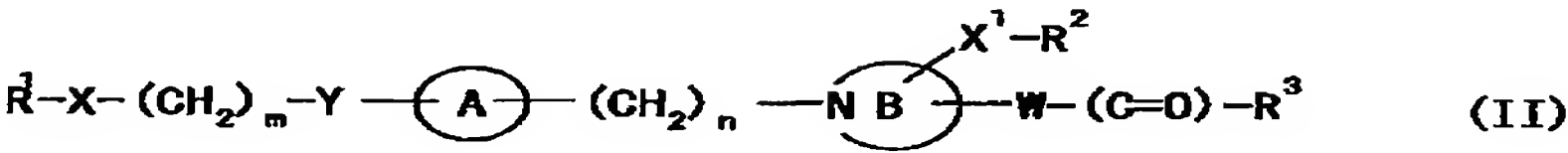
【0 0 0 9】〔式中、R¹は置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、-CO-、-CS-、-CR⁴(OR⁵)-または-NR⁶- (R⁴およびR⁶は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R⁵は水素原子または水酸基の保護基を示す) で示される基を；mは0ないし3の整数を；Yは酸素原子、硫黄原子、-SO-、-SO₂-、-NR⁷-、-CONR⁷-または-NR⁷CO- (R⁷は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) で示される基を；環Aは1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環を；nは1ないし8の整数を；環Bはアルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素5員複素環を；X¹は結合手、酸素原子、硫黄原子、-SO-、-SO₂-、-O-SO₂-または-NR¹⁶- (R¹⁶は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) で示される基を；R²は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を；Wは結合手または炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基を；R³は-OR⁸ (R⁸は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) または-NR⁹R¹⁰ (R⁹およびR¹⁰は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、またR⁹およびR¹⁰は結合して環を形成していてもよい) で示される基を示す。ただし、環Aが置換されていてもよいベンゼン環であり、Yが酸素原子、硫黄原子、-NH-または-CONH-であるとき、R¹が置換されていてもよい複素環基であるか、R²が置換されていてもよい芳香族炭化水素基または置換されていてもよい複素環基である〕で

try)、2 7 2 巻、3 4 0 6 頁 (1 9 9 7 年)
【非特許文献 6】ネイチャー (Nature)、3 9 1 巻、7 9 頁 (1 9 9 8 年)
【非特許文献 7】ネイチャー (Nature)、3 9 1 巻、8 2 頁 (1 9 9 8 年)
【0 0 0 6】
【発明が解決しようとする課題】糖尿病、高脂血症、耐糖能不全、炎症性疾患、動脈硬化症などの予防・治療剤として有用であり、かつ副作用が少ない等、医薬として優れた性質を有する新規化合物の開発が望まれている。
【0 0 0 7】
【課題を解決するための手段】本発明は、
1) 一般式
【0 0 0 8】
【化 6】

表される化合物またはその塩；
2) X¹が結合手であり、環Bが含窒素5員複素環である前記1)記載の化合物；
3) R¹が置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよい環状炭化水素基である前記1)記載の化合物；
4) R¹が置換されていてもよい複素環基である前記1)記載の化合物；
5) Xが結合手である前記1)記載の化合物；
6) mが1または2である前記1)記載の化合物；
7) Yが酸素原子である前記1)記載の化合物；
8) 環Aが1ないし3個の置換基をそれぞれさらに有していてもよいベンゼン環またはピリジン環である前記1)記載の化合物；
9) nが1ないし3の整数である前記1)記載の化合物；
1 0) X¹が結合手または酸素原子である前記1)記載の化合物；
1 1) Wが炭素数1ないし8の2価の炭化水素残基である前記1)記載の化合物；
1 2) R³が-OR⁸ (R⁸は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す) で示される基である前記1)記載の化合物；
1 3) 3-[3-エトキシ-1-[4-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸；3-[3-エトキシ-1-[4-(2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸；3-[3-エトキシ-1-[4-[3-メチル-1-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-4-イ

ル] メトキシ] ベンジル] - 1 H-ピラゾール- 4 -イ
ル] プロピオン酸 ; 3 - [1 - [4 - (5 -メチル- 2
-フェニル- 4 -オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -
3 - (2 -チエニル) - 1 H-ピラゾール- 4 -イル]
プロピオン酸 ; 3 - [1 - [4 - (2 -フェニル- 4 -
チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 -チエニ
ル) - 1 H-ピラゾール- 4 -イル] プロピオン酸 ; ま
たは 3 - [1 - [4 - (2 -フェニル- 4 -オキサゾリ

ルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 -チエニル) - 1 H
-ピラゾール- 4 -イル] プロピオン酸である前記 1)
記載の化合物 ;
1 4) 前記 1) 記載の化合物のプロドラッグ ;
1 5) 一般式
【 0 0 1 0 】
【 化 7 】



【 0 0 1 1 】 [式中、R¹ は置換されていてもよい炭化
水素基または置換されていてもよい複素環基を ; X は結
合手、酸素原子、硫黄原子、-CO-、-CS-、-C
R⁴ (OR⁵) - または -NR⁶ - (R⁴ および R⁶ は水素
原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R⁵ は
水素原子または水酸基の保護基を示す) で示される基
を ; m は 0 ないし 3 の整数を ; Y は酸素原子、硫黄原
子、-SO-、-SO₂-、-NR⁷-、-CONR⁷-
または -NR⁷CO- (R⁷ は水素原子または置換されて
いてもよい炭化水素基を示す) で示される基を ; 環 A は
1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい芳香環
を ; n は 1 ないし 8 の整数を ; 環 B はアルキル基でさら
に置換されていてもよい含窒素 5 員複素環を ; X¹ は結
合手、酸素原子、硫黄原子、-SO-、-SO₂-、-
O-SO₂- または -NR¹⁶ - (R¹⁶ は水素原子または
置換されていてもよい炭化水素基を示す) で示される基
を ; R² は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基
または置換されていてもよい複素環基を ; W は結合手ま
たは炭素数 1 ないし 2 0 の 2 価の炭化水素残基を ; R³
は -OR⁸ (R⁸ は水素原子または置換されていてもよい
炭化水素基を示す) または -NR⁹R¹⁰ (R⁹ および R¹⁰
は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい
炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置
換されていてもよいアシル基を示し、また R⁹ および R¹⁰
は結合して環を形成していてもよい) で示される基を
示す。] で表される化合物もしくはその塩またはそのプロ
ドラッグを含有してなる医薬組成物 ;
1 6) X¹ が結合手であり、環 B が含窒素 5 員複素環で
ある前記 1 5) 記載の組成物 ;
1 7) 一般式 (II) で表される化合物もしくはその塩ま
たはそのプロドラッグを含有してなる糖尿病の予防・治
療剤 ;
1 8) 一般式 (II) で表される化合物もしくはその塩ま
たはそのプロドラッグを含有してなる高脂血症の予防・
治療剤 ;
1 9) 一般式 (II) で表される化合物もしくはその塩ま
たはそのプロドラッグを含有してなる耐糖能不全の予防
・治療剤 ;

20

30

40

50

2 0) 一般式 (II) で表される化合物もしくはその塩ま
たはそのプロドラッグを含有してなるレチノイド関連受
容体機能調節剤 ;
2 1) ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドで
ある前記 2 0) 記載の剤 ;
2 2) レチノイド X 受容体リガンドである前記 2 0) 記
載の剤 ;
2 3) 一般式 (II) で表される化合物もしくはその塩ま
たはそのプロドラッグを含有してなるインスリン抵抗性
改善剤などに関する。
【 0 0 1 2 】 (1) R¹ の定義
(1 - 1) R¹ における「炭化水素基」の定義
一般式 (I) および (II) 中、R¹ で示される「置換さ
れていてもよい炭化水素基」における炭化水素基として
は、脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基、脂環式-脂
肪族炭化水素基、芳香脂肪族炭化水素基、芳香族炭化水
素基が挙げられる。これらの炭化水素基における炭素数
は、好ましくは 1 ~ 1 4 である。脂肪族炭化水素基とし
ては、炭素数 1 ~ 8 の脂肪族炭化水素基が好ましい。該
脂肪族炭化水素基としては、例えばメチル、エチル、プ
ロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブ
チル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペン
チル、ヘキシル、イソヘキシル、ヘブチル、オクチルな
ど炭素数 1 ~ 8 の飽和脂肪族炭化水素基 (例、アルキル
基など) ; 例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロ
ペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、
2-メチル-1-プロペニル、1-ペンテニル、2-ペ
ンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、3-メチ
ル-2-ブテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、
2, 4-ヘキサジエニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテ
ニル、1-オクテニル、エチニル、1-プロピニル、2
-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチ
ニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニ
ル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、3-ヘキシニ
ル、2, 4-ヘキサジイニル、5-ヘキシニル、1-ヘ
ブチニル、1-オクチニルなど炭素数 2 ~ 8 の不飽和脂
肪族炭化水素基 (例、炭素数 2 ~ 8 のアルケニル基、炭
素数 4 ~ 8 のアルカジエニル基、炭素数 2 ~ 8 のアルケ

ニルアルキニル基、炭素数 4 ～ 8 のアルカジイニル基等）が挙げられる。

【 0 0 1 3 】脂環式炭化水素基としては、炭素数 3 ～ 7 の脂環式炭化水素基が好ましい。該脂環式炭化水素基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど炭素数 3 ～ 7 の飽和脂環式炭化水素基（例、シクロアルキル基等）；例えば 1 - シクロペンテニル、2 - シクロペンテニル、3 - シクロペンテニル、1 - シクロヘキセニル、2 - シクロヘキセニル、3 - シクロヘキセニル、1 - シクロヘプテニル、2 - シクロヘプテニル、3 - シクロヘプテニル、2, 4 - シクロヘプタジエニルなど炭素数 5 ～ 7 の不飽和脂環式炭化水素基（例、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等）が挙げられる。

【 0 0 1 4 】脂環式 - 脂肪族炭化水素基としては、上記脂環式炭化水素基と脂肪族炭化水素基とが結合したもの（例、シクロアルキル - アルキル基、シクロアルケニル - アルキル基等）が挙げられ、なかでも炭素数 4 ～ 9 の脂環式 - 脂肪族炭化水素基が好ましい。該脂環式 - 脂肪族炭化水素基としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、2 - シクロペンテニルメチル、3 - シクロペンテニルメチル、シクロヘキシルメチル、2 - シクロヘキセニルメチル、3 - シクロヘキセニルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピル、シクロヘプチルメチル、シクロヘプチルエチルなどが挙げられる。

【 0 0 1 5 】芳香脂肪族炭化水素基としては、炭素数 7 ～ 1 3 の芳香脂肪族炭化水素基（例、炭素数 7 ～ 1 3 のアラルキル基、炭素数 8 ～ 1 3 のアリールアルケニル基等）が好ましい。該芳香脂肪族炭化水素基としては、例えばベンジル、フェネチル、1 - フェニルエチル、1 - フェニルプロピル、2 - フェニルプロピル、3 - フェニルプロピルなど炭素数 7 ～ 9 のフェニルアルキル； α - ナフチルメチル、 α - ナフチルエチル、 β - ナフチルメチル、 β - ナフチルエチルなど炭素数 1 1 ～ 1 3 のナフチルアルキル；スチリルなど炭素数 8 ～ 1 0 のフェニルアルケニル；2 - （2 - ナフチルビニル）など炭素数 1 2 ～ 1 3 のナフチルアルケニルなどが挙げられる。芳香族炭化水素基としては、炭素数 6 ～ 1 4 の芳香族炭化水素基（例、アリール基等）が好ましい。該芳香族炭化水素基としては、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1 - ナフチル、2 - ナフチルなどが好ましい。前記した炭化水素基のなかでも、脂環式炭化水素基、芳香族炭化水素基などの環状炭化水素基が好ましい。炭化水素基は、さらに好ましくは炭素数 6 ～ 1 4 の芳香族炭化水素基であり、とりわけフェニル、ナフチルなどが好ましい。

【 0 0 1 6 】（1 - 2）R' における「複素環基」の定

義

一般式（I）および（II）中、R' で示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含有する 5 ～ 7 員の単環式複素環基または縮合複素環基が挙げられる。該縮合複素環基としては、例えばこれら 5 ～ 7 員の単環式複素環基と、1 ないし 2 個の窒素原子を含む 6 員環、ベンゼン環または 1 個の硫黄原子を含む 5 員環とが縮合した基等が挙げられる。複素環基の具体例としては、例えば 2 - フリル、3 - フリル、2 - チエニル、3 - チエニル、2 - ピリジル、3 - ピリジル、4 - ピリジル、2 - ピリミジニル、4 - ピリミジニル、5 - ピリミジニル、6 - ピリミジニル、3 - ピリダジニル、4 - ピリダジニル、2 - ピラジニル、1 - ピロリル、2 - ピロリル、3 - ピロリル、1 - イミダゾリル、2 - イミダゾリル、4 - イミダゾリル、5 - イミダゾリル、1 - ピラゾリル、3 - ピラゾリル、4 - ピラゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、2 - チアゾリル、4 - チアゾリル、5 - チアゾリル、2 - オキサゾリル、4 - オキサゾリル、5 - オキサゾリル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル、1, 2, 4 - オキサジアゾール - 5 - イル、1, 3, 4 - オキサジアゾール - 2 - イル、1, 3, 4 - チアジアゾール - 2 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 4 - トリアゾール - 3 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 2 - イル、1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル、テトラゾール - 1 - イル、テトラゾール - 5 - イル、2 - キノリル、3 - キノリル、4 - キノリル、2 - キナゾリル、4 - キナゾリル、2 - キノキサリル、2 - ベンゾオキサゾリル、2 - ベンゾチアゾリル、ベンズイミダゾール - 1 - イル、ベンズイミダゾール - 2 - イル、インドール - 1 - イル、インドール - 3 - イル、1 H - インダゾール - 3 - イル、1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピラジン - 2 - イル、1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 6 - イル、1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピリジン - 2 - イル、1 H - イミダゾ [4, 5 - c] ピリジン - 2 - イル、1 H - イミダゾ [4, 5 - b] ピラジン - 2 - イル、ベンズトリアゾール - 1 - イル等の芳香族複素環基；および 1 - ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、1 - ピペラジニル、ヘキサメチレンイミン - 1 - イル、オキサゾリジン - 3 - イル、チアゾリジン - 3 - イル、イミダゾリジン - 3 - イル、2 - オキソイミダゾリジン - 1 - イル、2, 4 - ジオキソイミダゾリジン - 3 - イル、2, 4 - ジオキソオキサゾリジン - 3 - イル、2, 4 - ジオキソチアゾリジン - 3 - イル、1 - オキソフタラジン - 2 - イル、2 - オキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 4 H - 1, 4 - ベンゾチアジン - 4 - イル等の非芳香族複素環基等が挙げられる。複素環基は、好ましくは芳香族複

10

20

30

40

50

素環基であり、さらに好ましくはベンゼン環と縮合していてもよい5または6員芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル）が好ましい。なかでも、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリルなどが好ましい。

【0017】（1-3）R'における「置換基」の定義一般式（I）および（II）中、R'で示される炭化水素基および複素環基は、それぞれ置換可能な位置に1～5個、好ましくは1～3個置換基を有していてもよい。このような置換基としては、例えば「ハロゲン原子」、「ニトロ基」、「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」、「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、「置換されていてもよいアシル基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「置換されていてもよいヒドロキシ基」、「置換されていてもよいチオール基」、「エステル化もしくはアミド化されていてもよいカルボキシ基」などが挙げられる。「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素が挙げられ、なかでもフッ素および塩素が好ましい。

【0018】「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における脂肪族炭化水素基としては、炭素数1～15の直鎖状または分枝状の脂肪族炭化水素基、例えばアルキル基、アルケニル基、アルキニル基等が挙げられる。アルキル基の好適な例としては、炭素数1～10のアルキル基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1, 1-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、3, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。アルケニル基の好適な例としては、炭素数2～10のアルケニル基、例えばエテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチルー1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチルー2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチルー3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニル、1-ヘプテニル、1-オクテニルなどが挙げられる。アルキニル基の好適な例としては炭素数2～10のアルキニル基、例えばエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニ

ル、5-ヘキシニル、1-ヘプチニル、1-オクチニルなどが挙げられる。

【0019】「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」における置換基としては、例えば炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニルなど）、炭素数7～9のアラルキル基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基あるいは炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基など）でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミジノ基、炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基など）、カルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル基、カルボキシ基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～9のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）、チオール基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数7～9のアラルキルチオ基、炭素数6～14のアリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

【0020】「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」における脂環式炭化水素基としては、炭素数3～12の飽和または不飽和の脂環式炭化水素基、例えばシクロアルキル基、シクロアルケニル基、シクロアルカジエニル基等が挙げられる。シクロアルキル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルキル基、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビシクロ[2. 2. 1]ヘプチル、ビシクロ[2. 2. 2]オクチル、ビシクロ[3. 2. 1]オクチル、ビシクロ[3. 2. 2]ノニル、ビシクロ[3. 3. 1]ノニル、ビシクロ[4. 2. 1]ノニル、ビシクロ[4. 3. 1]デシルなどが挙げられる。シクロアルケニル基の好適な例としては、炭素数3～10のシクロアルケニル基、例えば2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イ

ル、3-シクロヘキセン-1-イルなどが挙げられる。シクロアルカジエニル基の好適な例としては、炭素数4～10のシクロアルカジエニル基、例えば2, 4-シクロペンタジエン-1-イル、2, 4-シクロヘキサジエン-1-イル、2, 5-シクロヘキサジエン-1-イルなどが挙げられる。「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」における芳香族炭化水素基の好適な例としては、炭素数6～14の芳香族炭化水素基（例、アリール基等）、例えばフェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル、アセナフチレニル、ビフェニリルなどが挙げられ、なかでもフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが好ましい。

【0021】「置換されていてもよい芳香族複素環基」における芳香族複素環基の好適な例としては、例えばフリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、フラザニル、1, 2, 3-チアジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、1, 2, 3-トリアゾリル、1, 2, 4-トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニルなどの、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし4個含有する5～7員の芳香族単環式複素環基；例えばベンゾフラニル、イソベンゾフラニル、ベンゾ〔b〕チエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、1H-ベンゾトリアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリル、キナゾリル、キノキサリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プリニル、プテリジニル、カルバゾリル、 α -カルボニリル、 β -カルボニリル、 γ -カルボニリル、アクリジニル、フェノキサジニル、フェノチアジニル、フェナジニル、フェノキサチイニル、チアントレニル、インドリジニル、ピロロ〔1, 2-b〕ピリダジニル、ピラゾロ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 5-a〕ピリジル、イミダゾ〔1, 2-b〕ピリダジニル、イミダゾ〔1, 2-a〕ピリミジニル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-a〕ピリジル、1, 2, 4-トリアゾロ〔4, 3-b〕ピリダジニルなどの、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし5個含有する炭素数3～13の2環性または3環性芳香族縮合複素環などが挙げられる。

【0022】「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における非芳香族複素環基の好適な例としては、環構成原子として炭素原子以外に酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1ないし3個含有

する炭素数2～10の非芳香族複素環基、例えばオキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、テトラヒドロフリル、テトラヒドロピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノなどが挙げられる。前記「置換されていてもよい脂環式炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族炭化水素基」、「置換されていてもよい芳香族複素環基」および「置換されていてもよい非芳香族複素環基」における置換基としては、例えば1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2～6のアルケニル基、炭素数3～10のシクロアルキル基、炭素数6～14のアリール基（例、フェニル、ナフチルなど）、芳香族複素環基（例、チエニル、フリル、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリルなど）、非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフリル、モルホリノ、チオモルホリノ、ピペリジノ、ピロリジニル、ピペラジニルなど）、炭素数7～9のアラルキル基、アミノ基、炭素数1～4のアルキル基あるいは炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基など）でモノあるいはジ置換されたアミノ基、アミジノ基、炭素数2～8のアシル基（例、アルカノイル基など）、カルバモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたカルバモイル基、スルファモイル基、炭素数1～4のアルキル基でモノあるいはジ置換されたスルファモイル基、カルボキシル基、炭素数2～8のアルコキシカルボニル基、ヒドロキシ基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数2～5のアルケニルオキシ基、炭素数3～7のシクロアルキルオキシ基、炭素数7～9のアラルキルオキシ基、炭素数6～14のアリールオキシ基（例、フェニルオキシ、ナフチルオキシなど）、チオール基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキルチオ基、炭素数7～9のアラルキルチオ基、炭素数6～14のアリールチオ基（例、フェニルチオ、ナフチルチオなど）、スルホ基、シアノ基、アジド基、ニトロ基、ニトロソ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）などが挙げられる。置換基の数は、例えば1～3個である。

【0023】「置換されていてもよいアシル基」におけるアシル基としては、炭素数1～13のアシル基、具体的にはホルミルの他、式： $-COR^{11}$ 、 $-SO_2R^{11}$ 、 $-SOR^{11}$ または $-PO_3R^{11}R^{12}$ 〔式中、 R^{11} および R^{12} は、同一または異なって炭化水素基または芳香族複素環基を示す〕で表される基などが挙げられ

10

20

30

40

50

る。R¹¹ または R¹² で示される炭化水素基としては、例えば前記 R¹ において例示した炭化水素基が挙げられる。なかでも、炭素数 1 ～ 1 0 のアルキル基、炭素数 3 ～ 1 0 のシクロアルキル基、炭素数 2 ～ 1 0 のアルケニル基、炭素数 3 ～ 1 0 のシクロアルケニル基、炭素数 6 ～ 1 2 のアリール基が好ましい。R¹¹ または R¹² で示される芳香族複素環基としては、例えば前記 R¹ において例示した芳香族複素環基が挙げられる。なかでも、例えばチエニル、フリル、ピリジルなどが好ましい。アシル基の好適な例としては、例えばアセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキササンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどが挙げられる。該アシル基は、置換可能な位置に 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えば 1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、ヨウ素など）で置換されていてもよい C₁ - アルキル基、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい C₁ - アルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ等が挙げられる。

【0024】「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば炭素数 1 ～ 1 0 のアルキル基、炭素数 3 ～ 1 0 のシクロアルキル基、炭素数 2 ～ 1 0 のアルケニル基、炭素数 3 ～ 1 0 のシクロアルケニル基、炭素数 1 ～ 1 3 のアシル基または炭素数 6 ～ 1 2 のアリール基等でモノまたはジ置換されていてもよいアミノ基が挙げられる。ここで、アシル基としては、前記したアシル基と同様のものが挙げられ、好ましくは炭素数 2 ～ 1 0 のアルカノイル基、炭素数 7 ～ 1 3 のアリールカルボニル基等である。置換されたアミノ基としては、例えばメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジアリルアミノ、シクロヘキシルアミノ、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ、ベンゾイルアミノ、フェニルアミノ、N-メチル-N-フェニルアミノ等が挙げられる。

【0025】「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えばそれぞれ置換されていてもよい炭素数 1 ～ 1 0 のアルキル基、炭素数 2 ～ 1 0 のアルケニル基、炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキル、炭素数 1 ～ 1 3 のアシル基または炭素数 6 ～ 1 2 のアリール基で置換されていてもよいヒドロキシ基が挙げられる。これら「炭素数 1 ～ 1 0 のアルキル基」、「炭素数 2 ～ 1 0 のアルケニル基」、「炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキル基」、「炭素数 1 ～ 1 3 のアシル基」および「炭素数 6 ～ 1 2 のアリール基」が有していてもよい置換基としては、例えばハロゲ

ン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい C₁ - アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、アミノ基等が挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 2 個である。置換されたヒドロキシ基としては、例えばそれぞれ置換されていてもよいアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基、アリールオキシ基等が挙げられる。

【0026】アルコキシ基の好適な例としては、炭素数 1 ～ 1 0 のアルコキシ基、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec. - ブトキシ、t. - ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、ノニルオキシ、シクロブトキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシなどが挙げられる。アルケニルオキシ基の好適な例としては、炭素数 2 ～ 1 0 のアルケニルオキシ基、例えばアリル (allyl) オキシ、クロチルオキシ、2-ペンテニルオキシ、3-ヘキセニルオキシ、2-シクロペンテニルメトキシ、2-シクロヘキセニルメトキシなどが挙げられる。アラルキルオキシ基の好適な例としては、炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキルオキシ基、例えばフェニル-C₁-アルキルオキシ（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど）等が挙げられる。アシルオキシ基の好適な例としては、炭素数 2 ～ 1 3 のアシルオキシ基、さらに好ましくは炭素数 2 ～ 4 のアルカノイルオキシ（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシなど）等が挙げられる。アリールオキシ基の好適な例としては、炭素数 6 ～ 1 4 のアリールオキシ基、例えばフェノキシ、ナフチルオキシ等が挙げられる。

【0027】上記したアルコキシ基、アルケニルオキシ基、アラルキルオキシ基、アシルオキシ基およびアリールオキシ基は、置換可能な位置に 1 ないし 2 個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい C₁ - アルコキシ基、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ等が挙げられる。例えば置換されたアリールオキシ基としては、例えば 4-クロロフェノキシ、2-メトキシフェノキシ等が挙げられる。

【0028】置換されていてもよいチオール基としては、例えば炭素数 1 ～ 1 0 のアルキル、炭素数 3 ～ 1 0 のシクロアルキル、炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキル、炭素数 2 ～ 1 3 のアシル、炭素数 6 ～ 1 4 のアリール、ヘテロアリールなどで置換されていてもよいチオール基が挙げられる。置換されたチオール基としては、例えばアルキルチオ、シクロアルキルチオ、アラルキルチオ、アシ

10

20

30

40

50

ルチオ、アリールチオ、ヘテロアリールチオなどが挙げられる。アルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 1 ～ 1 0 のアルキルチオ基、例えばメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、イソブチルチオ、sec. - ブチルチオ、t. - ブチルチオ、ペンチルチオ、イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘブチルチオ、ノニルチオ等が挙げられる。シクロアルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 3 ～ 1 0 のシクロアルキルチオ基、例えばシクロブチルチオ、シクロペンチルチオ、シクロヘキシルチオ等が挙げられる。アラルキルチオ基の好適な例としては、炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキルチオ基、例えばフェニル-C₁₋₄アルキルチオ（例、ベンジルチオ、フェネチルチオなど）等が挙げられる。アシルチオ基の好適な例としては、炭素数 2 ～ 1 3 のアシルチオ基、さらに好ましくは炭素数 2 ～ 4 のアルカノイルチオ基（例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオなど）等が挙げられる。アリールチオ基の好適な例としては、炭素数 6 ～ 1 4 のアリールチオ基、例えばフェニルチオ、ナフチルチオ等が挙げられる。ヘテロアリールチオ基の好適な例としては、2 - ピリジルチオ、3 - ピリジルチオなどの他に 2 - イミダゾリルチオ、1, 2, 4 - トリアゾール-5 - イルチオ等が挙げられる。

【 0 0 2 9 】 エステル化されていてもよいカルボキシル基において、エステル化されたカルボキシル基としては、例えば炭素数 2 ～ 5 のアルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニルなど）、炭素数 8 ～ 1 0 のアラルキルオキシカルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニルなど）、1 ないし 2 個の炭素数 1 ～ 3 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 7 ～ 1 5 のアリールオキシカルボニル基（例、フェノキシカルボニル、p - トリルオキシカルボニルなど）等が挙げられる。

【 0 0 3 0 】 アミド化されていてもよいカルボキシル基において、アミド化されたカルボキシル基としては、式：-CON（R¹³）（R¹⁴）（式中、R¹³ および R¹⁴ は同一または異なって、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す。）で表される基が挙げられる。ここで、R¹³ および R¹⁴ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基としては、R¹ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基として例示した脂肪族炭化水素基、脂環式炭化水素基および芳香族炭化水素基が挙げられる。また、R¹³ および R¹⁴ で示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基としては、R¹ で示される「置換されていてもよい複素環基」における複素環基として例示したものが挙げられる。該炭化水素基および複素環基は、置換可能な位置に 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよく、このような

置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい C₁₋₆アルキル基、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい C₁₋₆アルコキシ基、ニトロ、ヒドロキシ、アミノなどが挙げられる。

【 0 0 3 1 】 一般式（I）および（II）中、R¹ で示される炭化水素基および複素環基における置換基は、好ましくは

1）1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい炭素数 1 ～ 1 0 （好ましくは 1 ～ 4）のアルキル基；

2）1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい炭素数 3 ～ 1 0 （好ましくは 3 ～ 7）のシクロアルキル基；

3）1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニルなど）；

4）1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルキル基、1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる 1 ～ 3 個の置換基を有していてもよい炭素数 6 ～ 1 4 のアリール基（好ましくは、フェニル、ナフチルなど）などである。置換基の数は、例えば 1 ～ 3 個、好ましくは 1 または 2 個である。置換基は、さらに好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、フリル、チエニル、フェニル、ナフチルなどである。

【 0 0 3 2 】 （1 - 4）R¹ の好ましい例

一般式（I）および（II）中、R¹ は、好ましくは置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよい環状炭化水素基である。R¹ は、さらに好ましくは置換

されていてもよい複素環基である。ここで、複素環基としては、ベンゼン環と縮合していてもよい5または6員芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル）が好ましい。なかでも、フリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、キノリル、ピラゾリルなどが好ましい。前記した複素環基または環状炭化水素基が有していてもよい置換基の好適な例としては、例えば1） 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよいフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、フェニルまたはナフチル；2） 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキルなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1または2個である。

【0033】 R¹は、特に好ましくは炭素数1～3のアルキル基、炭素数3～7のシクロアルキル基、フリル、チエニル、ピリジル、フェニルおよびナフチルから選ばれる1ないし2個の置換基をそれぞれ有していてもよいピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリルまたはピラゾリルである。

【0034】 (2) Xの定義
 一般式(I)および(II)中、Xは結合手、酸素原子、硫黄原子、 --CO-- 、 --CS-- 、 $\text{--CR}^4\text{(OR}^5\text{)--}$ または $\text{--NR}^6\text{--}$ （R⁴およびR⁶は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を、R⁵は水素原子または水酸基の保護基を示す）で示される基を示すが、結合手、 $\text{--CR}^4\text{(OR}^5\text{)--}$ または $\text{--NR}^6\text{--}$ （記号は前記と同意義を示す）が好ましく、さらに結合手または $\text{--NR}^6\text{--}$ （記号は前記と同意義を示す）が好ましい。Xは、特に好ましくは結合手である。ここにおいて、R⁴およびR⁶で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記R¹として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」が挙げられる。該「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは、置換されていてもよい炭素数1～4のアルキル基、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルなどである。該アルキル基は、置換

可能な位置に1～3個の置換基を有していてもよく、このような置換基としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、炭素数1～4のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec.-ブトキシ、t.-ブトキシなど）、ヒドロキシ、ニトロ、アミノ、炭素数1～4のアシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニルなどの炭素数1～4のアルカノイル基）などが挙げられる。R⁴およびR⁶は、好ましくは水素原子または炭素数1～4のアルキル基である。

【0035】 R⁵で示される水酸基の保護基としては、例えば、C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチル、C₇₋₁₀アラルキル（例、ベンジルなど）、ホルミル、C₁₋₆アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル、C₇₋₁₀アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、C₂₋₆アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、C₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）、C₁₋₆アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0036】 (3) mおよびYの定義
 一般式(I)および(II)中、mは0ないし3の整数を示すが、好ましくは1ないし3の整数、さらに好ましくは1または2である。一般式(I)および(II)中、Yは酸素原子、硫黄原子、 --SO-- 、 $\text{--SO}_2\text{--}$ 、 $\text{--NR}^7\text{--}$ 、 $\text{--CONR}^7\text{--}$ または $\text{--NR}^7\text{CO--}$ （R⁷は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で示される基を示すが、酸素原子、硫黄原子、 $\text{--NR}^7\text{--}$ または $\text{--NR}^7\text{CO--}$ （記号は前記と同意義を示す）が好ましい。ここで、R⁷で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記R⁴およびR⁶として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」が挙げられる。R⁷は、好ましくは水素原子である。Yは、特に好ましくは酸素原子である。

【0037】 (4) 環Aの定義
 一般式(I)および(II)中、環Aで示される「1ないし3個の置換基をさらに有していてもよい芳香環」における「芳香環」としては、例えば、ベンゼン環、縮合芳香族炭化水素環、5または6員芳香族複素環、縮合芳香族複素環などが挙げられる。ここで、「縮合芳香族炭化水素環」としては、例えば炭素数9ないし14の縮合芳香族炭化水素などが挙げられる。具体的には、ナフタレン、インデン、フルオレン、アントラセンなどが挙げら

れる。「5 または 6 員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個含む 5 または 6 員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフェン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。「縮合芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 4 個含む 9 ないし 1 4 員（好ましくは 9 または 1 0 員）の縮合芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、ベンズイミダゾール、ベンズオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンズイソチアゾール、ナフト[2, 3-b]チオフェン、イソキノリン、キノリン、インドール、キノキサリン、フェナントリジン、フェノチアジン、フェノキサジン、フタラジン、ナフチリジン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、アクリジン、フェナジン、フタルイミドなどが挙げられる。「芳香環」は、好ましくはベンゼン環、炭素数 9 ないし 1 4 の縮合芳香族炭化水素環（好ましくはナフタレンなど）、5 または 6 員芳香族複素環（好ましくはピリジン、イソオキサゾールなど）などである。

【0 0 3 8】環 A で示される「それぞれ 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい芳香環」における「置換基」としては、置換されていてもよい脂肪族炭化水素基（好ましくはアルキル基）、置換されていてもよいヒドロキシ基、ハロゲン原子、置換されていてもよいアシル基、ニトロ基、および置換されていてもよいアミノ基などが挙げられる。これら置換基は、いずれも R¹ における置換基として例示したものが用いられる。該置換基は、好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基、炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキルオキシ基（好ましくはベンジルオキシ）、ハロゲン原子である。環 A は、好ましくは「1 ないし 3 個の置換基をそれぞれさらに有していてもよいベンゼン環またはピリジン環」であり、さらに好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基、炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキルオキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれさらに有していてもよいベンゼン環またはピリジン環である。環 A は、特に好ましくはベンゼン環である。

【0 0 3 9】（5）n の定義

一般式（I）および（II）中、n は 1 ないし 8 の整数を示し、好ましくは 1 ないし 3 の整数である。

【0 0 4 0】（6）環 B の定義

一般式（I）および（II）中、環 B で示される「アルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素 5 員複素環」

における「含窒素 5 員複素環」としては、例えば環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 ないし 3 個含有していてもよい 5 員複素環が挙げられる。含窒素 5 員複素環の好適な例としては、例えばピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、1, 2, 4-トリアゾール、1, 2, 3-トリアゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、1, 3, 4-オキサジアゾール、フラザン、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、1, 3, 4-チアジアゾール、テトラゾールなどの 5 員芳香族複素環；ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジンなどの 5 員非芳香族複素環などが挙げられる。含窒素 5 員複素環は、好ましくは環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個含有していてもよい 5 員芳香族複素環、例えばピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾールなどである。なかでも、ピロール、ピラゾール、イミダゾールなどが好ましい。「アルキル基でさらに置換されていてもよい含窒素 5 員複素環」における「アルキル基」としては、例えば炭素数 1 ～ 4 のアルキル基が挙げられる。具体的には、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられ、なかでもメチル、エチルが好ましい。環 B は、好ましくは炭素数 1 ～ 4 のアルキル基でそれぞれさらに置換されていてもよいピロール、ピラゾールまたはイミダゾールである。環 B は、特に好ましくはピラゾールである。

【0 0 4 1】（7）X¹ の定義

一般式（I）および（II）中、X¹ は結合手、酸素原子、硫黄原子、-SO-、-SO₂-、-O-SO₂- または -NR¹⁶-（R¹⁶ は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）で示される基を示す。ここで、R¹⁶ で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、前記 R⁴ および R⁶ として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」が挙げられる。X¹ は、好ましくは結合手または酸素原子である。

【0 0 4 2】（8）R² の定義

一般式（I）および（II）中、R² で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれ R¹ として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が挙げられる。

（8-1）一般式（I）および（II）中、X¹ が結合手である場合

R² で示される「置換されていてもよい炭化水素基」における炭化水素基は、好ましくは炭素数 1 ～ 8 の脂肪族

炭化水素基（好ましくはアルキル基）、炭素数 6 ～ 1 4 の芳香族炭化水素基、さらに好ましくは炭素数 6 ～ 1 4 の芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチルなど）である。R² で示される「置換されているもよい複素環基」における複素環基は、好ましくは 5 または 6 員芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、ピリジルなど）である。上記「置換されているもよい炭化水素基」および「置換されているもよい複素環基」における置換基は、好ましくは 1）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、2）1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されているもよい炭素数 1 ～ 4 のアルキル基（例、メチル、トリフルオロメチル、プロピル、イソプロピル）、3）1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されているもよい炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基（例、メトキシ、トリフルオロメトキシ）、4）炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ）、5）炭素数 6 ～ 1 4 のアリアルオキシ基（例、フェノキシ）、6）芳香族複素環基（例、フリル、チエニル）などである。置換基の数は、例えば 1 ～ 3 個である。R² は、好ましくは 1）置換されているもよい炭素数 6 ～ 1 4 の芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチルなど）または 2）置換されているもよい 5 または 6 員芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、ピリジルなど）である。R² は、さらに好ましくは 1）炭素数 6 ～ 1 4 の芳香族炭化水素基（例、フェニル、ナフチルなど）または 2）5 または 6 員芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、ピリジルなど）であり、なかでも、フェニル、フリル、チエニルなどが好ましい。

【 0 0 4 3 】（ 8 - 2 ）一般式（ I ）および（ II ）中、X¹ が酸素原子、硫黄原子、－ S O －、－ S O₂ －、－ O － S O₂ －または－ N R^{1 a} －（記号は前記と同意義を示す）で示される基である場合

R² で示される「置換されているもよい炭化水素基」における炭化水素基は、好ましくは炭素数 1 ～ 8 の脂肪族炭化水素基（好ましくはアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル））、炭素数 7 ～ 1 3 の芳香脂肪族炭化水素基（好ましくはアラルキル基（例、ベンジル））、炭素数 6 ～ 1 4 の芳香族炭化水素基（好ましくはフェニル、ナフチル）である。R² で示される「置換されているもよい複素環基」における複素環基は、好ましくは 5 または 6 員芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、ピリジルなど）である。上記「置換されているもよい炭化水素基」および「置換されているもよい複素環基」における置換基は、好ましくは 1）ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、2）1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されているもよい炭素数 1 ～ 4 のアルキル基（例、メチル、エチル、トリフルオロメチル）、3）炭素数 7 ～ 1 0 のアラルキルオキシ基（例、ベンジルオキ

シ）、4）炭素数 1 ～ 3 のアルキル基、炭素数 3 ～ 7 のシクロアルキル基（例、シクロヘキシル）、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有しているもよい 5 または 6 員芳香族複素環基（例、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル）－炭素数 1 ～ 6 のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、5）芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、ピリジル）、6）炭素数 6 ～ 1 4 のアリアルオキシ基（例、フェノキシ）、7）1 ～ 3 個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）で置換されているもよい炭素数 1 ～ 4 のアルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ）などである。置換基の数は、例えば 1 ～ 3 個である。R² は、好ましくは置換されているもよい炭素数 1 ～ 8 の脂肪族炭化水素基（好ましくはアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル））、置換されているもよい炭素数 7 ～ 1 3 の芳香脂肪族炭化水素基（好ましくはアラルキル基（例、ベンジル））または置換されているもよい複素環基（好ましくは 5 または 6 員芳香族複素環基（例、フリル、チエニル、ピリジル））である。R² は、さらに好ましくは炭素数 1 ～ 8 の脂肪族炭化水素基（好ましくはアルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル））または炭素数 7 ～ 1 3 の芳香脂肪族炭化水素基（好ましくはアラルキル基（例、ベンジル））である。

【 0 0 4 4 】（ 9 ） W の定義

一般式（ I ）および（ II ）中、W で示される「炭素数 1 ないし 2 0 の 2 価の炭化水素残基」としては、例えば「2 価の非環式炭化水素残基」、「2 価の環式炭化水素残基」、または 1 種以上の「2 価の非環式炭化水素残基」と 1 種以上の「2 価の環式炭化水素残基」とを組み合わせることによって得られる 2 価基が挙げられる。ここで、「2 価の非環式炭化水素残基」としては、例えば炭素数 1 ないし 2 0 のアルキレン、炭素数 2 ないし 2 0 のアルケニレン、炭素数 2 ないし 2 0 のアルキニレンなどが挙げられる。「2 価の環式炭化水素残基」としては、炭素数 5 ないし 2 0 のシクロアルカン、炭素数 5 ないし 2 0 のシクロアルケンまたは炭素数 6 ないし 2 0 の芳香族炭化水素（例、ベンゼン、ナフタレン、インデン、アントラセンなど）から任意の 2 個の水素原子を除いて得られる 2 価基などが挙げられる。具体例としては、1，2－シクロペンチレン、1，3－シクロペンチレン、1，2－シクロヘキシレン、1，3－シクロヘキシレン、1，4－シクロヘキシレン、1，2－シクロヘプチレン、1，3－シクロヘプチレン、1，4－シクロヘプチレン、3－シクロヘキセン－1，4－イレン、3－シクロヘキセン－1，2－イレン、2，5－シクロヘキサジエン－1，4－イレン、1，2－フェニレン、1，3－フェニレン、1，4－フェニレン、1，4－ナフチレン、1，6－ナフチレン、2，6－ナフチレン、2，7

－ナフチレン、1，5－インデニレン、2，5－インデニレンなどが挙げられる。

【0045】一般式（I）および（II）において、Wが炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基である化合物は、Wが結合手である化合物に比べて、優れた血糖低下作用および血中脂質低下作用を有する。よって、Wは、炭素数1ないし20の2価の炭化水素残基であることが好ましい。Wは、さらに好ましくは「炭素数1ないし8の2価の炭化水素残基」であり、なかでも

(1)C₁₋₈アルキレン(例えば、－CH₂－、－(CH₂)₂－、－(CH₂)₃－、－(CH₂)₄－、－(CH₂)₅－、－(CH₂)₆－、－(CH₂)₇－、－(CH₂)₈－、－CH(CH₃)－、－C(CH₃)₂－、－C(H)(CH₃)₂－、－(CH₂)₂ C(CH₃)₂－、－(CH₂)₃ C(CH₃)₂－など)；

(2)C₂₋₈アルケニレン(例えば、－CH＝CH－、－CH₂－CH＝CH－、－C(CH₃)₂－CH＝CH－、－CH₂－CH＝CH－CH₂－、－CH₂－CH₂－CH＝CH－、－CH＝CH－CH＝CH－、－C(H)＝CH－CH₂－CH₂－CH₂－など)；または

(3)C₂₋₈アルキニレン、(例えば、－C≡C－、－CH₂－C≡C－、－CH₂－C≡C－CH₂－CH₂－など)が好ましい。

Wは、特に好ましくは、－CH₂－、－(CH₂)₂－、－(CH₂)₃－、－(CH₂)₄－、－CH＝CH－などである。

【0046】(10) R³の定義

一般式（I）および（II）中、R³は－OR⁸（R⁸は水素原子または置換されていてもよい炭化水素基を示す）または－NR⁹R¹⁰（R⁹およびR¹⁰は同一または異なって水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、または置換されていてもよいアシル基を示し、またR⁹およびR¹⁰は結合して環を形成していてもよい）で示される基である。R⁸で示される「置換されていてもよい炭化水素基」としては、R¹として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」が挙げられる。該「置換されていてもよい炭化水素基」は、好ましくは「炭素数1～4のアルキル基」、「炭素数1～4のアルキル基およびハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）から選ばれる置換基を1～3個有していてもよい炭素数6～10のアリール基」などである。ここで、「炭素数1～4のアルキル基」としては、例えばメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチルなどが挙げられ、なかでもメチル、エチルが好ましい。「ハロゲン原子」としては、塩素が好ましい。「炭素数6～10のアリール基」としてはフェニル、ナフチルが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。

【0047】R⁹およびR¹⁰で示される「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」としては、それぞれR¹として例示した「置換されていてもよい炭化水素基」および「置換されていてもよい複素環基」が挙げられる。R⁹およびR¹⁰で示される「置換されていてもよいアシル基」としては、R¹

における置換基として例示した「置換されていてもよいアシル基」が挙げられる。R⁹とR¹⁰とが結合して形成する環としては、例えば5～7員の環状アミノ基、好ましくは1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ヘキサメチレンイミニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノなどが挙げられる。R⁹およびR¹⁰は、好ましくは水素原子または炭素数1～4のアルキル基（例、メチル、エチル）である。R³は、好ましくは－OR⁸（記号は前記と同意義を示す）で示される基であり、R⁸は、好ましくは水素原子または炭素数1～4のアルキル基（例、メチル、エチル）である。

【0048】(11) 好ましい化合物

一般式（I）および（II）で表される化合物の好適な例としては、以下の化合物などが挙げられる。

(A) R¹が1) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルキル基、1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよいフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、フェニルまたはナフチル；および2) 1～3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）で置換されていてもよい炭素数1～6のアルコキシ基、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる1～3個の置換基をそれぞれ有していてもよい炭素数1～4のアルキル基または炭素数3～7のシクロアルキル基から選ばれる1または2個の置換基を有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよい5または6員芳香族複素環基（好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル）；Xが、結合手または－NR⁶－（R⁶が水素原子または炭素数1～4のアルキル基）；mが1または2；Yが酸素原子、硫黄原子、－NH－または－NHCO－；環Aが、炭素数1～4のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数1～4のアルコキシ基、炭素数7～10のアラルキルオキシ基およびハロゲン原子から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれさらに有していてもよいベンゼン環、炭素数9ないし14の縮合芳香族炭化水素環（好ましくはナフタレンなど）または5または6員芳香族複素環（好ましくはピリジン、イソオキサゾールなど）；nが1ないし3の整数；環Bが炭素数1～4のアルキル基でさらに置換されていてもよい「環構成原子として炭素原子以外に少なくとも1個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよい5員芳香族複素環」（例、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イ

ソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール) ; X¹ が結合手 ; R² が 1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) 、 2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていて もよい炭素数 1 ~ 4 のアルキル基 (例、メチル、トリフルオロメチル、プロピル、イソプロピル) 、 3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていて もよい炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基 (例、メトキシ、トリフルオロメトキシ) 、 4) 炭素数 7 ~ 1 0 のアラルキルオキシ基 (例、ベンジルオキシ) 、 5) 炭素数 6 ~ 1 4 のアリアルオキシ基 (例、フェノキシ) および 6) 芳香族複素環基 (例、フリル、チエニル) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基をそれぞれ有して いてもよい炭素数 1 ~ 8 の脂肪族炭化水素基 (好ましくはアルキル基) 、炭素数 6 ~ 1 4 の芳香族炭化水素基 (例、フェニル、ナフチルなど) または 5 または 6 員芳香族複素環基 (例、フリル、チエニル、ピリジルなど) ; W が C₁ 〃アルキレン、C₂ 〃アルケニレンまたは C₂ 〃アルキニレン ; R³ が - O R⁸ (R⁸ が水素原子、「炭素数 1 ~ 4 のアルキル基」または「炭素数 1 ~ 4 のアルキル基およびハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) から選ばれる置換基を 1 ~ 3 個有して いてもよい炭素数 6 ~ 1 0 のアリアル基」) 、または N R⁹ R¹⁰ (R⁹ および R¹⁰ が同一または異なって、水素原子 または炭素数 1 ~ 4 のアルキル基) である化合物。

【 0 0 4 9 】 (B) R¹ が 1) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されて いてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルキル基、 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されて いてもよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) 、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノから選ばれる 1 ~ 3 個の置換基をそれぞれ有して いてもよいフリル、チエニル、ピリジル、ピラジニル、フェニルまたはナフチル ; およ び 2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) で置換されていて もよい炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基、ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など) 、ニトロ、ヒドロキシおよびアミノか ら選ばれる 1 ~ 3 個の置換基をそれぞれ有して いてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキル基または炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基を有して いてもよく、ベンゼン環と縮合して いてもよい 5 または 6 員芳香族複素環基 (好ましくはフリル、チエニル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、オキサジアゾリル、ピラゾリル) ; X が、結合手または - N R⁶ - (R⁶ が水素原子 または炭素数 1 ~ 4 のアルキル基) ; m が 1 または 2 ; Y が酸素原子、硫黄原子、- N H - または - N H C O - ; 環 A が、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、ヒドロキシ基、炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基、炭素数 7 ~ 1 0 のア

ラルキルオキシ基およびハロゲン原子から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれさらに有して いてもよいベンゼン環、炭素数 9 ないし 1 4 の縮合芳香族炭化水素環 (好ましくはナフタレンなど) または 5 または 6 員芳香族複素環 (好ましくはピリジン、イソオキサゾールなど) ; n が 1 ないし 3 の整数 ; 環 B が炭素数 1 ~ 4 のアルキル基でさらに置換されて いてもよい「環構成原子として炭素原子以外に少なくとも 1 個の窒素原子を含み、さらに酸素原子、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を 1 個含有して いてもよい 5 員芳香族複素環」 (例、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール) ; X¹ が酸素原子 ; R² が 1) ハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) 、 2) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されて いてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルキル基 (例、メチル、エチル、トリフルオロメチル) 、 3) 炭素数 7 ~ 1 0 のアラルキルオキシ基 (歴、ベンジルオキシ) 、 4) 炭素数 1 ~ 3 のアルキル基、炭素数 3 ~ 7 のシクロアルキル基 (例、シクロヘキシル) 、フリル、チエニル、フェニルおよびナフチルから選ばれる 1 ないし 2 個の置換基を有して いてもよい 5 または 6 員芳香族複素環 (例、ピリジル、オキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル) - 炭素数 1 ~ 6 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ) 、 5) 芳香族複素環基 (例、フリル、チエニル、ピリジル) 、 6) 炭素数 6 ~ 1 4 のアリアルオキシ基 (例、フェノキシ) および 7) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されて いてもよい炭素数 1 ~ 4 のアルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基をそれぞれ有して いてもよい炭素数 1 ~ 8 の脂肪族炭化水素基 (好ましくはアルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル)) 、炭素数 7 ~ 1 3 の芳香脂肪族炭化水素基 (好ましくはアラルキル基 (例、ベンジル)) または 5 または 6 員芳香族複素環基 (例、フリル、チエニル、ピリジルなど) ; W が C₁ 〃アルキレン、C₂ 〃アルケニレンまたは C₂ 〃アルキニレン ; R³ が - O R⁸ (R⁸ が水素原子、「炭素数 1 ~ 4 のアルキル基」または「炭素数 1 ~ 4 のアルキル基およびハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) から選ばれる置換基を 1 ~ 3 個有して いてもよい炭素数 6 ~ 1 0 のアリアル基」) または N R⁹ R¹⁰ (R⁹ および R¹⁰ が同一または異なって、水素原子または炭素数 1 ~ 4 のアルキル基) である化合物。

【 0 0 5 0 】 (1 2) 塩

一般式 (I) または (II) で表される化合物 (以下、それぞれ化合物 (I) または (II) と略記することがあ る) の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩

などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N，N－ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えばギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。上記した塩の中でもナトリウム塩、カリウム塩、塩酸塩などが好ましい。

【0051】（13）プロドラッグなど
化合物（II）のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（II）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（II）に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物（II）に変化する化合物をいう。化合物（II）のプロドラッグとしては、化合物（II）のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物（II）のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert－ブチル化された化合物など）；化合物（II）の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物（II）の水酸基がアセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物（II）のカルボキシル基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物（II）のカルボキシル基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5－メチル－2－オキソ－1，3－ジオキソレン－4－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって

化合物（II）から製造することができる。また、化合物（II）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（II）に変化するものであってもよい。化合物（I）のプロドラッグとしては、化合物（II）のプロドラッグと同様のものが挙げられる。また、化合物（I）および化合物（II）は、同位元素（例、³H，¹⁴C，³⁵S，¹²⁵Iなど）などで標識されていてもよい。さらに、化合物（I）および化合物（I I）は、無水物であっても、水和物であってもよい。

【0052】（14）処方
化合物（I）、（II）およびこれらの塩（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、毒性が低く、そのまま、または薬理学的に許容し得る担体などと混合して医薬組成物とすることにより、哺乳動物（例、ヒト、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタ、サル等）に対して、後述する各種疾患の予防・治療剤として用いることができる。

【0053】ここにおいて、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D－マンニトール、D－ソルビトール、デンプン、α化デンプン、デキストリン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム、デキストリン、プルラン、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウムなどが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えばα化デンプン、ショ糖、ゼラチン、アラビアゴム、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、白糖、D－マンニトール、トレハロース、デキストリン、プルラン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、軽質無水ケイ酸、低置換度ヒドロキシプロピルセルロースなどが挙げられる。

【0054】溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、生理的食塩水、リンゲル液、アルコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ゴマ油、トウ

モロコシ油、オリーブ油、綿実油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、トレハロース、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、酢酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子；ポリソルベート類、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油などが挙げられる。

【0055】等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトール、D-ソルビトール、ブドウ糖などが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。

【0056】防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸塩などが挙げられる。着色剤の好適な例としては、例えば水溶性食用タール色素（例、食用赤色2号および3号、食用黄色4号および5号、食用青色1号および2号などの食用色素、水不溶性レーキ色素（例、前記水溶性食用タール色素のアルミニウム塩など）、天然色素（例、β-カロチン、クロロフィル、ベンガラなど）などが挙げられる。甘味剤の好適な例としては、例えばサッカリンナトリウム、グリチルリチン二カリウム、アスパルテム、ステビアなどが挙げられる。

【0057】（15）投与形態
医薬組成物の剤形としては、例えば錠剤、カプセル剤（ソフトカプセル、マイクロカプセルを含む）、顆粒剤、散剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤などの経口剤；および注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、ペレット、点滴剤、徐放性製剤等の非経口剤が挙げられ、これらはそれぞれ経口的あるいは非経口的に安全に投与できる。医薬組成物は、製剤技術分野において慣用の方法、例えば日本薬局方に記載の方法等により製造することができる。以下に、製剤の具体的な製

造法について詳述する。

【0058】例えば、経口剤は、有効成分に、例えば賦形剤（例、乳糖，白糖，デンプン，D-マンニトールなど）、崩壊剤（例、カルボキシメチルセルロースカルシウムなど）、結合剤（例、α化デンプン，アラビアゴム，カルボキシメチルセルロース，ヒドロキシプロピルセルロース，ポリビニルピロリドンなど）または滑沢剤（例、タルク，ステアリン酸マグネシウム，ポリエチレングリコール6000など）などを添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性を目的として、コーティング基剤を用いて自体公知の方法でコーティングすることにより製造される。該コーティング基剤としては、例えば糖衣基剤、水溶性フィルムコーティング基剤、腸溶性フィルムコーティング基剤、徐放性フィルムコーティング基剤などが挙げられる。糖衣基剤としては、白糖が用いられ、さらに、タルク、沈降炭酸カルシウム、ゼラチン、アラビアゴム、プルラン、カルナバロウなどから選ばれる1種または2種以上を併用してもよい。水溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルヒドロキシエチルセルロースなどのセルロース系高分子；ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、アミノアルキルメタアクリレートコポリマーE〔オイドラギットE（商品名）、ロームファルマ社〕、ポリビニルピロリドンなどの合成高分子；プルランなどの多糖類などが挙げられる。

【0059】腸溶性フィルムコーティング基剤としては、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース フタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロース アセテートサクシネート、カルボキシメチルエチルセルロース、酢酸フタル酸セルロースなどのセルロース系高分子；メタアクリル酸コポリマーL〔オイドラギットL（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーLD〔オイドラギットL-30D55（商品名）、ロームファルマ社〕、メタアクリル酸コポリマーS〔オイドラギットS（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子；セラックなどの天然物などが挙げられる。徐放性フィルムコーティング基剤としては、例えばエチルセルロースなどのセルロース系高分子；アミノアルキルメタアクリレートコポリマーRS〔オイドラギットRS（商品名）、ロームファルマ社〕、アクリル酸エチル・メタアクリル酸メチル共重合体懸濁液〔オイドラギットNE（商品名）、ロームファルマ社〕などのアクリル酸系高分子などが挙げられる。上記したコーティング基剤は、その2種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。また、コーティングの際に、例えば酸化チタン、三二酸化鉄等のような遮光剤を用いてもよい。

【0060】注射剤は、有効成分を分散剤（例、ポリソ

ルベート 8 0 , ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 6 0 など) , ポリエチレングリコール, カルボキシメチルセルロース, アルギン酸ナトリウムなど) 、保存剤 (例、メチルパラベン, プロピルパラベン, ベンジルアルコール, クロロブタノール, フェノールなど) 、等張化剤 (例、塩化ナトリウム, グリセリン, D-マンニトール, D-ソルビトール, ブドウ糖など) などと共に水性溶剤 (例、蒸留水, 生理的食塩水, リンゲル液等) あるいは油性溶剤 (例、オリーブ油, ゴマ油, 綿実油, トウモロコシ油などの植物油、プロピレングリコール等) などに溶解、懸濁あるいは乳化することにより製造される。この際、所望により溶解補助剤 (例、サリチル酸ナトリウム, 酢酸ナトリウム等) 、安定剤 (例、ヒト血清アルブミン等) 、無痛化剤 (例、ベンジルアルコール等) 等の添加物を用いてもよい。

【 0 0 6 1 】 (1 6) 剤

本発明化合物は、インスリン抵抗性改善剤、インスリン感受性増強剤、レチノイド関連受容体機能調節剤、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンド、レチノイド X 受容体リガンドなどとして使用できる。ここでいう機能調節剤とは、アゴニストおよびアンタゴニストの両方を意味する。該機能調節剤は、部分アゴニスト (パーシャルアゴニスト) または部分アンタゴニスト (パーシャルアンタゴニスト) であっててもよい。本発明化合物は、血糖低下作用、血中脂質低下作用、血中インスリン低下作用、インスリン抵抗性改善作用、インスリン感受性増強作用およびレチノイド関連受容体機能調節活性を有する。ここで、レチノイド関連受容体とは、核内レセプターに含まれ、脂溶性ビタミンなどのシグナル分子をリガンドとする DNA 結合性の転写因子であり、これらは単量体型受容体、ホモ二量体型受容体およびヘテロ二量体型受容体のいずれであっててもよい。ここで、単量体型受容体としては、例えばレチノイド O 受容体 (以下、R O R と略記することがある) α (GenBank Accession No. L14611) 、R O R β (GenBank Accession No. L14160) 、R O R γ (GenBank Accession No. U16997) ; R e v - e r b α (GenBank Accession No. M24898) 、R e v - e r b β (GenBank Accession No. L31785) ; E R R α (GenBank Accession No. X51416) 、E R R β (GenBank Accession No. X51417) ; F t z - F I α (GenBank Accession No. S65876) 、F t z - F I β (GenBank Accession No. M81385) ; T I x (GenBank Accession No. S77482) ; G C N F (GenBank Accession No. U14666) などが挙げられる。ホモ二量体型受容体としては、例えばレチノイド X 受容体 (以下、R X R と略記することがある) α (GenBank Accession No. X52773) 、R X R β (GenBank Accession No. M84820) 、R X R γ (GenBank Accession No. U38480) ; C O U P α (GenBank Accession No. X12795) 、C O U P β (GenBank Accession No. M64497) 、C O U P γ (Gen

Bank Accession No. X12794) ; T R 2 α (GenBank Accession No. M29960) 、T R 2 β (GenBank Accession No. L27586) ; または H N F 4 α (GenBank Accession No. X76930) 、H N F 4 γ (GenBank Accession No. Z49826) などが形成するホモ二量体が挙げられる。

【 0 0 6 2 】ヘテロ二量体型受容体としては、例えば上記したレチノイド X 受容体 (R X R α 、R X R β または R X R γ) と、レチノイド A 受容体 (以下、R A R と略記することがある) α (GenBank Accession No. X06614) 、R A R β (GenBank Accession No. Y00291) 、R A R γ (GenBank Accession No. M24857) ; 甲状腺ホルモン受容体 (以下、T R と略記することがある) α (GenBank Accession No. M24748) 、T R β (GenBank Accession No. M26747) ; ビタミン D 受容体 (V D R) (GenBank Accession No. J03258) ; ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (以下、P P A R と略記することがある) α (GenBank Accession No. L02932) 、P P A R β (P P A R δ) (GenBank Accession No. U10375) 、P P A R γ (GenBank Accession No. L40904) ; L X R α (GenBank Accession No. U22662) 、L X R β (GenBank Accession No. U14534) ; F X R (GenBank Accession No. U18374) ; M B 6 7 (GenBank Accession No. L29263) ; O N R (GenBank Accession No. X75163) ; および N U R α (GenBank Accession No. L13740) 、N U R β (GenBank Accession No. X75918) 、N U R γ (GenBank Accession No. U12767) から選ばれる 1 種の受容体とが形成するヘテロ二量体が挙げられる。

【 0 0 6 3 】本発明化合物は、上記したレチノイド関連受容体の中でも、とりわけレチノイド X 受容体 (R X R α 、R X R β 、R X R γ) およびペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (P P A R α 、P P A R β (P P A R δ)、P P A R γ) に対して優れたリガンド活性を有する。さらに、本発明化合物は、レチノイド X 受容体とペルオキシソーム増殖剤応答性受容体とが形成するヘテロ二量体型受容体、好ましくは R X R α と P P A R γ とが形成するヘテロ二量体型受容体におけるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体に対して優れたリガンド活性を有する。よって、本発明のレチノイド関連受容体リガンドは、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体リガンドまたはレチノイド X 受容体リガンドとして好適に用いられる。本発明化合物のうち、W が炭素数 1 ないし 2 0 の 2 価の炭化水素残基 (特にメチレンなどのアルキレン) である化合物は、とりわけ P P A R γ アゴニストまたは P P A R γ パーシャルアゴニストとして好適に用いることができる。一方、本発明化合物のうち、W が結合手である化合物は、とりわけ P P A R γ アンタゴニストまたは P P A R γ パーシャルアンタゴニストとして好適に用いることができる。

【 0 0 6 4 】 (1 7) 対象疾患

本発明化合物および本発明の医薬組成物は、例えば糖尿

病（例、1 型糖尿病、2 型糖尿病、妊娠糖尿病等）の予防・治療剤；高脂血症（例、高トリグリセリド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等）の予防・治療剤；インスリン抵抗性改善剤；インスリン感受性増強剤；耐糖能不全〔IGT (Impaired Glucose Tolerance)〕の予防・治療剤；および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。

【0065】糖尿病の判定基準については、1999年に日本糖尿病学会から新たな判定基準が報告されている。この報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上、75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上、随時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上のいずれかを示す状態である。また、上記糖尿病に該当せず、かつ、「空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl未満または75g経口ブドウ糖負荷試験（75gOGTT）2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満を示す状態」（正常型）でない状態を、「境界型」と呼ぶ。

【0066】また、糖尿病の判定基準については、1997年にADA（米国糖尿病学会）から、1998年にWHOから、新たな判定基準が報告されている。これらの報告によれば、糖尿病とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl以上であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が200mg/dl以上を示す状態である。また、上記報告によれば、耐糖能不全とは、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が126mg/dl未満であり、かつ、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl以上200mg/dl未満を示す状態である。さらに、ADAの報告によれば、空腹時血糖値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が110mg/dl以上126mg/dl未満の状態をIFG (Impaired Fasting Glucose) と呼ぶ。一方、WHOの報告によれば、該IFG (Impaired Fasting Glucose) のうち、75g経口ブドウ糖負荷試験2時間値（静脈血漿におけるグルコース濃度）が140mg/dl未満である状態をIFG (Impaired Fasting Glycemia) と呼ぶ。本発明化合物および本発明の医薬組成物は、上記した新たな判定基準により決定される糖尿病、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) およびIFG (Impaired Fasting Glycemia) の予防・治療剤としても用いられる。さらに、本発明化合物および本発明の医薬組成物は、境界型、耐糖能異常、IFG (Impaired Fasting Glucose) またはIFG (Impaired Fasting Glycemia) から糖尿病への進展を防止することもできる。

【0067】本発明化合物および本発明の医薬組成物は、例えば糖尿病性合併症〔例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症（例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等）、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等〕、肥満、骨粗鬆症、悪液質（例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質）、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患（例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等）、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害（例、脳梗塞、脳卒中）、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍（例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等）、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患（例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎（非アルコール性脂肪性肝炎を含む）、肺炎、脾炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等）、内臓肥満症候群などの予防・治療剤としても用いることができる。本発明化合物および本発明の医薬組成物は、総コレステロール低下作用を有し、血漿抗動脈硬化指数〔(HDLコレステロール/総コレステロール)×100〕を上昇させるため、動脈硬化症（例、アテローム性動脈硬化症等）などの予防・治療剤としても用いることができる。また、本発明化合物および本発明の医薬組成物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジアー、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いることができる。さらに、本発明化合物および本発明の医薬組成物は、食欲を調整（亢進または抑制）するため、例えば痩身、虚食症の治療剤（痩身または虚食症の投与対象における体重増加）または肥満の治療剤として用いることもできる。

【0068】本発明化合物および本発明の医薬組成物は、TNF-αが関与する炎症性疾患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、TNF-αが関与する炎症性疾患とは、TNF-αの存在により発症し、TNF-α抑制効果を介して治療され得る炎症性疾患である。このような炎症性疾患としては、例えば糖尿病性合併症（例、網膜症、腎症、神経障害、大血管障害など）、慢性関節リウマチ、変形性脊椎症、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎、肺炎、胃粘膜損傷（アスピリンにより引き起こされた胃粘膜損傷を含む）などが挙げられる。本発明化合物および本発明の医薬組成物は、アポトーシス抑制作用を有し、アポトーシスの促進が関わる疾

患の予防・治療薬としても用いられる。ここで、アポトーシスの促進に関わる疾患としては、例えばウイルス疾患（例、エイズ、劇症肝炎など）、神経変性疾患（例、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症、色素性網膜炎、小脳変性など）、脊髄異形成疾患

（例、再生不良性貧血など）、虚血性疾患（例、心筋梗塞、脳卒中など）、肝疾患（例、アルコール性肝炎、B 型肝炎、C 型肝炎など）、関節疾患（例、変形性関節症など）、アテローム性動脈硬化症などが挙げられる。本発明化合物および本発明の医薬組成物は、内臓脂肪の減少、内臓脂肪蓄積の抑制、糖代謝改善、脂質代謝改善、インスリン抵抗性改善、酸化 LDL 産生抑制、リポタンパク代謝改善、冠動脈代謝改善、心血管合併症の予防・治療、心不全合併症の予防・治療、血中レムナント低下、無排卵症の予防・治療、多毛症の予防・治療、高アンドロゲン血症の予防・治療などにも用いられる。本発明化合物および本発明の医薬組成物は、上記した各種疾患（例、心筋梗塞などの心血管イベント）の 2 次予防および進展抑制にも用いられる。本発明化合物および本発明の医薬組成物は、ミダゾラム、ケトコナゾールなどと組み合わせることもできる。

【0069】本発明化合物および本発明の医薬組成物の投与量は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状などによっても異なるが、例えば成人の糖尿病患者に経口投与する場合、有効成分である本発明化合物を通常 1 回量として約 0. 01 ～ 100 mg / kg 体重、好ましくは 0. 05 ～ 10 mg / kg 体重、さらに好ましくは 0. 1 ～ 2 mg / kg 体重であり、この量を 1 日 1 回～ 3 回投与するのが望ましい。

【0070】（18）薬剤の併用
本発明化合物は、糖尿病治療剤、糖尿病性合併症治療剤、抗高脂血症剤、降圧剤、抗肥満剤、利尿剤、化学療法剤、免疫療法剤、骨粗鬆症治療剤、抗痴呆剤、勃起不全改善剤、尿失禁・頻尿治療剤などの薬剤（以下、併用薬剤と略記する）と組み合わせることもできる。この際、本発明化合物および併用薬剤の投与時期は限定されず、これらを投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択することができる。また、本発明化合物と併用薬剤の配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせなどにより適宜選択することができる。例えば投与対象がヒトである場合、本発明化合物 1 重量部に対し、併用薬剤を 0. 01 ～ 100 重量部用いればよい。

【0071】なお、糖尿病治療剤としては、インスリン製剤（例、ウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インスリン製剤；大腸菌、イーストを用い、遺伝子工学的に合成したヒトインスリン製剤など）、インスリン抵抗性改善剤（例、塩酸ピオグリタゾン、トログリタゾン、ロシグリタゾン、GI-262570、JT T-501、M

CC-555、YM-440、KRP-297、CS-011、FK-614 等）、 α -グルコシダーゼ阻害剤（例、ボグリボース、アカルボース、ミグリトール、エミグリテート等）、ビグアナイド剤（例、フェンホルミン、メトホルミン、ブホルミン等）、インスリン分泌促進剤 [例、スルホニルウレア剤（例、トルブタミド、グリベンクラミド、グリクラジド、クロルプロパミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミド、グリメピリド、グリピザイド、グリブゾール等）、レバグリニド、セナグリニド、ナテグリニド、ミチグリニドまたはそのカルシウム塩水和物、GLP-1 等]、アミリンアゴニスト（例、プラムリンチド等）、フォスフォチロシンフォスファターゼ阻害剤（例、バナジン酸等）、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害剤（例、NVP-DPP-278、PT-100、P32/98 等）、 β 3 アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140 等）、糖新生阻害剤（例、グリコーゲンホスホリラーゼ阻害剤、グルコース-6-ホスファターゼ阻害剤、グルカゴン拮抗剤等）、SGLT (sodium-glucose cotransporter) 阻害剤（例、T-1095 等）等が挙げられる。

【0072】糖尿病性合併症治療剤としては、アルドース還元酵素阻害剤（例、トルレスタット、エパルレスタット、ゼナレスタット、ゾパルレスタット、ミナルレスタット、フィダレスタット、SNK-860、CT-112 等）、神経栄養因子（例、NGF、NT-3、BDNF 等）、PKC 阻害剤（例、LY-333531 等）、AGE 阻害剤（例、ALT946、ピマゲジン、ピラトキサチン、N-フェナシルチアゾリウム ブロマイド (ALT766)、EXO-226 等）、活性酸素消去薬（例、チオクト酸等）、脳血管拡張剤（例、チアブリド、メキシレチン等）が挙げられる。抗高脂血症剤としては、コレステロール合成阻害剤であるスタチン系化合物（例、セリバスタチン、プラバスタチン、シンバスタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、イタバスタチンまたはそれらの塩（例、ナトリウム塩）等）、スクアレン合成酵素阻害剤あるいはトリグリセリド低下作用を有するフィブラート系化合物（例、ベザフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラート、クリノフィブラート等）等が挙げられる。降圧剤としては、アンジオテンシン変換酵素阻害剤（例、カプトプリル、エナラプリル、デラプリル等）、アンジオテンシン II 拮抗剤（例、カンデサルタンシレキセチル、ロサルタン、エプロサルタン、バルサンタン、テルミサルタン、イルベサルタン、タソサルタン等）、カルシウム拮抗剤（例、マニジピン、ニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピン等）、クロニジン等が挙げられる。

【0073】抗肥満剤としては、例えば中枢性抗肥満薬（例、デキスフェンフルラミン、フェンフルラミン、フェンテルミン、シブトラミン、アンフェプラモン、デキサンフェタミン、マジンドール、フェニルプロパノールアミン、クロベンゾレックス等）、腓リパーゼ阻害薬（例、オルリスタット等）、 β 3アゴニスト（例、CL-316243、SR-58611-A、UL-TG-307、SB-226552、AJ-9677、BMS-196085、AZ40140等）、ペプチド性食欲抑制薬（例、レプチン、CNTF（毛様体神経栄養因子）等）、コレシストキニンアゴニスト（例、リンチトリプト、FPL-15849等）等が挙げられる。利尿剤としては、例えばキサンチン誘導体（例、サリチル酸ナトリウムテオブロミン、サリチル酸カルシウムテオブロミン等）、チアジド系製剤（例、エチアジド、シクロペンチアジド、トリクロルメチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、ベンチルヒドロクロロチアジド、ペンフルチジド、ポリチアジド、メチクロチアジド等）、抗アルドステロン製剤（例、スピロノラクトン、トリアムテレン等）、炭酸脱水酵素阻害剤（例、アセタゾラミド等）、クロルベンゼンスルホンアミド系製剤（例、クロルタリドン、メフルシド、インダパミド等）、アゾセミド、インソルビド、エタクリン酸、ピレタニド、ブメタニド、フロセミド等が挙げられる。

【0074】化学療法剤としては、例えばアルキル化剤（例、サイクロフォスファミド、イフォスファミド等）、代謝拮抗剤（例、メントレキセート、5-フルオロウラシル等）、抗癌性抗生物質（例、マイトマイシン、アドリアマイシン等）、植物由来抗癌剤（例、ビンクリスチン、ビンデシン、タキソール等）、シスプラチン、カルボプラチン、エトポキシドなどが挙げられる。なかでも5-フルオロウラシル誘導体であるフルツロンあるいはネオフルツロンなどが好ましい。免疫療法剤としては、例えば微生物または細菌成分（例、ムラミルジペプチド誘導体、ピシバニール等）、免疫増強活性のある多糖類（例、レンチナン、シゾフィラン、クレスチン等）、遺伝子工学的手法で得られるサイトカイン（例、インターフェロン、インターロイキン（IL）等）、コロニー刺激因子（例、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポエチン等）などが挙げられ、中でもIL-1、IL-2、IL-12などが好ましい。

【0075】骨粗鬆症治療剤としては、例えばアルファカルシドール（alfacalcidol）、カルシトリオール（calcitriol）、エルカルトニン（elcaltonin）、サケカルシトニン（calcitonin salmon）、エストリオール（estriol）、イプリフラボン（ipriflavone）、パミドロン酸二ナトリウム（pamidronate disodium）、アレンドロン酸ナトリウム水和物（alendronate sodium hydrate）、インカドロン酸二ナトリウム（incadronate disodium）等が挙げられる。抗痴呆剤としては、例えばタ

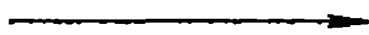
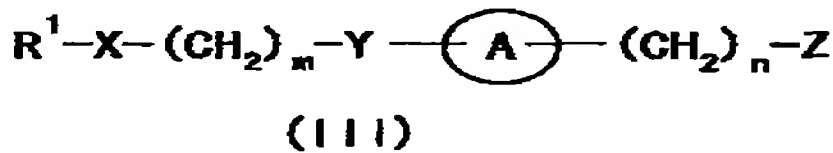
クリン（tacrine）、ドネペジル（donepezil）、リバスチグミン（rivastigmine）、ガランタミン（galantamine）等が挙げられる。勃起不全改善剤としては、例えばアポモルフィン（apomorphine）、クエン酸シルデナフィル（sildenafil citrate）等が挙げられる。尿失禁・頻尿治療剤としては、例えば塩酸フラボキサート（flavoxate hydrochloride）、塩酸オキシブチニン（oxybutynin hydrochloride）、塩酸プロピベリン（propiverine hydrochloride）等が挙げられる。

10 【0076】さらに、動物モデルや臨床で悪液質改善作用が認められている薬剤、すなわち、シクロオキシゲナーゼ阻害剤（例、インドメタシン等）〔キャンサー・リサーチ（Cancer Research）、第49巻、5935～5939頁、1989年〕、プロゲステロン誘導体（例、メゲステロールアセテート）〔ジャーナル・オブ・クリニカル・オンコロジー（Journal of Clinical Oncology）、第12巻、213～225頁、1994年〕、糖質ステロイド（例、デキサメサゾン等）、メトクロプラミド系薬剤、テトラヒドロカンナビノール系薬剤（文献はいずれも上記と同様）、脂肪代謝改善剤（例、エイコサペンタエン酸等）〔ブリティッシュ・ジャーナル・オブ・キャンサー（British Journal of Cancer）、第68巻、314～318頁、1993年〕、成長ホルモン、IGF-1、あるいは悪液質を誘導する因子であるTNF- α 、LIF、IL-6、オンコスタチンMに対する抗体なども本発明化合物と併用することができる。

【0077】併用薬剤は、好ましくはインスリン製剤、インスリン抵抗性改善剤、 α -グルコシダーゼ阻害剤、ビグアナイド剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）などである。上記併用薬剤は、2種以上を適宜の割合で組み合わせて用いてもよい。2種以上の併用薬剤を用いる場合の好ましい組み合わせとしては、例えば以下のものが挙げられる。

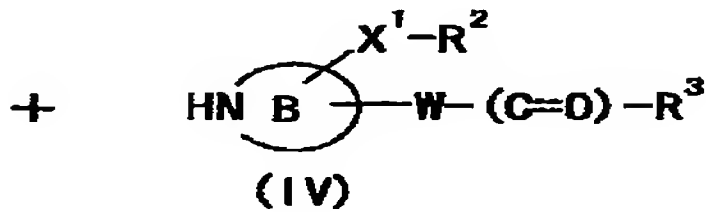
- 1）インスリン抵抗性改善剤およびインスリン製剤；
- 2）インスリン抵抗性改善剤およびインスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）；
- 3）インスリン抵抗性改善剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 4）インスリン抵抗性改善剤およびビグアナイド剤；
- 40 5）インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびビグアナイド剤；
- 6）インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤およびインスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）；
- 7）インスリン抵抗性改善剤、インスリン製剤および α -グルコシダーゼ阻害剤；
- 8）インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤（好ましくはスルホニルウレア剤）およびビグアナイド剤；
- 50 9）インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤

(好ましくはスルホニルウレア剤) およびα-グルコシダーゼ阻害剤; および
1 0) インスリン抵抗性改善剤、ビッグアニド剤およびα-グルコシダーゼ阻害剤。
【0 0 7 8】本発明化合物または医薬組成物が併用薬剤と組み合わせて使用される場合には、お互いの剤の量は、それらの剤の反対効果を考えて安全な範囲内で低減できる。特に、インスリン抵抗性改善剤、インスリン分泌促進剤 (好ましくはスルホニルウレア剤) およびビッグアニド剤は通常の投与量よりも低減できる。したがって、これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は安全に防止できる。それに加えて、糖尿病合併症剤、抗高



【0 0 8 1】〔式中、Zはヒドロキシ基、ハロゲン原子またはOS O₂ R¹⁵ (R¹⁵は炭素数1~4のアルキル基、炭素数1~4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6~1 0のアリール基を示す) で表される基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕ここで、R¹⁵で示される「炭素数1~4のアルキル基」および「炭素数1~4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6~1 0のアリール基」における炭素数1~4のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec.-ブチル、t.-ブチルが挙げられ、なかでもメチルが好ましい。また、R¹⁵で示される「炭素数1~4のアルキル基で置換されていてもよい炭素数6~1 0のアリール基」における炭素数6~1 0のアリール基としては、フェニル、ナフチルが挙げられ、なかでもフェニルが好ましい。
【0 0 8 2】本法では、化合物 (III) と化合物 (IV) との反応により化合物 (II) を製造する。Zがヒドロキシ基の場合、本反応は、自体公知の方法、例えば、シンセシス (Synthesis) 1 頁 (1 9 8 1 年) に記載の方法、あるいはそれに準じた方法により行われる。すなわち、本反応は、通常、有機リン化合物および親電子剤の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。有機リン化合物としては、例えばトリフェニルホスフィン、トリブチルホスフィンなどが挙げられる。親電子剤としては、例えばアゾジカルボン酸ジエチル、アゾジカルボン酸ジイソプロピル、アゾジカルボニルジピペラジンなどが挙げられる。有機リン化合物および親電子剤の使用量は、化合物 (IV) に対し、好ましくは約1~約5モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒として

脂血剤、降圧剤の投与量は低減でき、その結果これらの剤により引き起こされるであろう反対効果は効果的に防止できる。
【0 0 7 9】 (1 9) 製造法
以下、本発明化合物の製造法について説明する。なお、化合物 (I) は、化合物 (II) に含まれるので、化合物 (II) の製造法について説明する。化合物 (II) は、自体公知の方法、例えば以下に示すA法~F法、H法あるいはこれらに準ずる方法により製造することができる。
[A法]
【0 0 8 0】
【化 8】



は、例えばジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサンなどのエーテル類; クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類; ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類; N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類; ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約- 5 0~約1 5 0℃、好ましくは約- 1 0~約1 0 0℃である。反応時間は、通常、約0. 5~約2 0時間である。
【0 0 8 3】Zがハロゲン原子またはOS O₂ R¹⁵で表される基の場合、本反応は、常法に従い、塩基の存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で行われる。塩基としては、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩; ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカー7-エンなどのアミン類; 水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物; ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t.-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物 (IV) に対し、好ましくは約1~約5モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類; テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類; アセトン、2-ブタノンなどのケトン類; クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類; N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類; ジメチルスルホキシドなどのスル

ホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。このようにして得られる化合物(II)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0084】なお、上記A法で原料化合物として用いられる化合物(III)および化合物(IV)は、公知化合物であり、例えばZがヒドロキシ基である化合物(III)は、EP-A 710659に記載されている。また、化合物(III)は、EP-A 629624(特開平7-53555)、WO 98/03505等に記載されている。さらに、化合物(III)は、これらの公報に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。

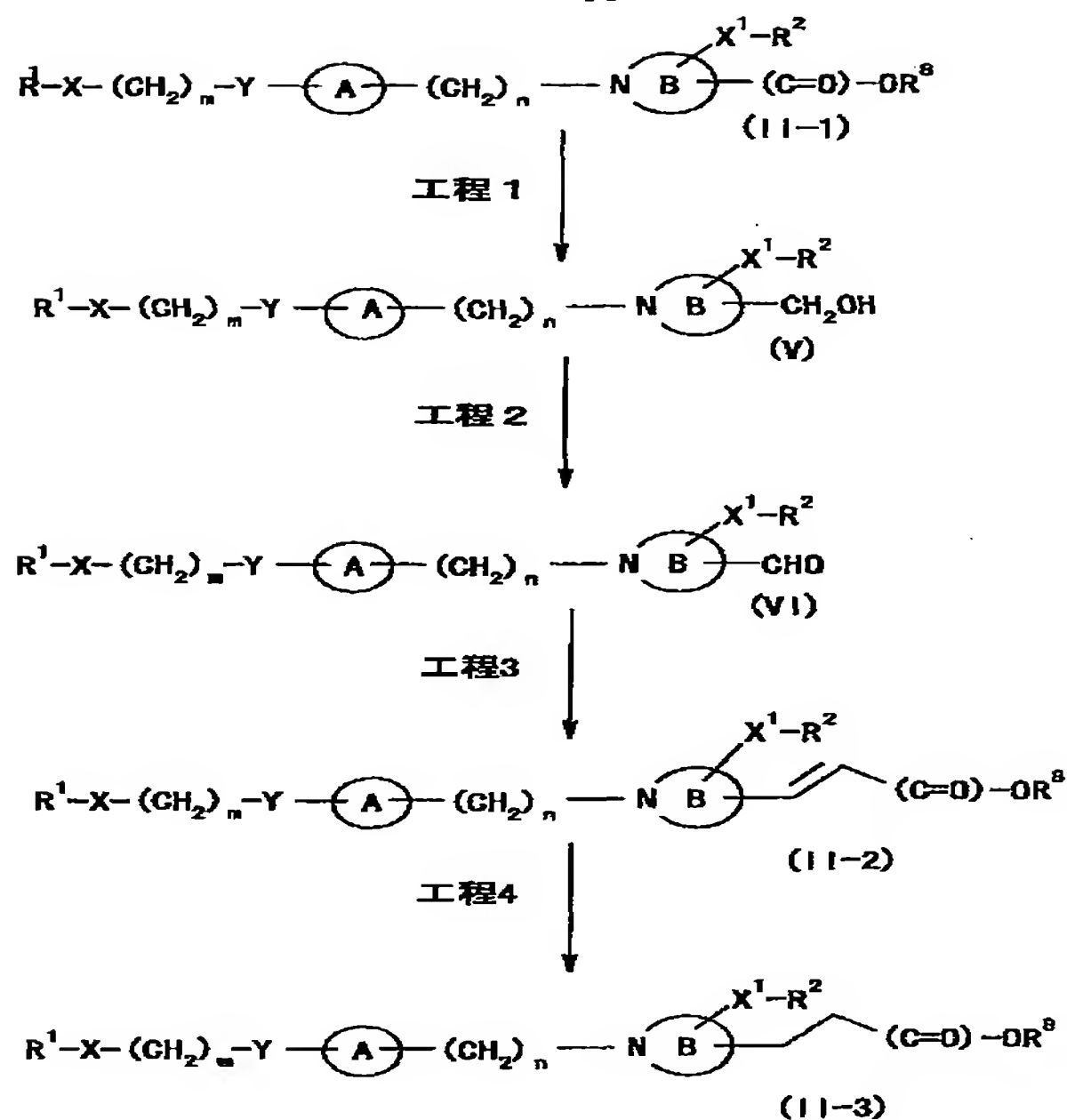
【0085】一方、化合物(IV)は、例えばジャーナルオブヘテロサイクリックケミストリー(Journal of Heterocyclic Chemistry)、24巻、1669頁(1987年)；ジャーナルオブオーガニックケミストリー(Journal of Organic Chemistry)、62巻、2649頁(1997年)；バイオオーガニックアンドメデシナルケミストリーレターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、6巻、1047頁(1996年)等に記載されている。また、化合物(IV)は、これらの文献に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。

【0086】一般式(II)中、R³がOR⁸であり、Wが-CH=CH-または-(CH₂)₂-で示される化合物[それぞれ化合物(II-2)または(II-3)]は、以下のB法によっても製造される。

[B法]

【0087】

[化9]



【0088】[式中の記号は前記と同意義を示す。]

【0089】(工程1)本反応は、常法に従い、還元剤の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。還元剤としては、例えば水素化ほう素ナトリウム、水素化ほう素リチウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウムなどが挙げられる。還元剤の使用量は、化合物(II-1)に対し、好ましくは約0.5～約10モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；水、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約-50～約150℃、好ましくは約-10～約100℃である。反応時間は、通常、約0.5～約20時間である。このようにして得られる化合物(V)は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0090】なお、上記B法の工程1において原料化合物として用いられる化合物(II-1)は、例えば上記A法によって製造することができる。また、化合物(II-

1) は、例えばジャーナル オブ ヘテロサイクリック ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry)、24 巻、1669 頁 (1987 年) ; ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、62 巻、2649 頁 (1997 年) ; バイオオーガニック アンド メディカル ケミストリー レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、6 巻、1047 頁 (1996 年) 等に記載されている方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することもできる。

【0091】(工程2) 本反応は、常法に従い、酸化剤の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。酸化剤としては、例えば二酸化マンガン、クロクロム酸ピリジニウム、ニクロム酸ピリジニウム、酸化ルテニウムなどの金属酸化剤などが挙げられる。酸化剤の使用量は、化合物 (V) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 10 モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類 ; テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類 ; クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約 -50 ~ 約 150℃、好ましくは約 -10 ~ 約 100℃である。反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。

【0092】また、化合物 (VI) は、ジメチルスルホキシドまたはジメチルスルホキシドとクロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類との混合溶媒中、化合物 (V) に、三酸化硫黄ピリジン錯体またはオキサリルクロリドなどの反応試剤を加え、さらにトリエチルアミン、N-メチルモルホリンなどの有機塩基を反応させることによって製造することができる。反応試剤の使用量は、化合物 (V) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 10 モル当量である。有機塩基の使用量は、化合物 (V) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 10 モル当量である。反応温度は、通常、約 -50 ~ 約 150℃、好ましくは約 -10 ~ 約 100℃である。反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。このようにして得られる化合物 (VI) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0093】(工程3) 本反応では、有機リン試薬と化合物 (VI) との反応により、化合物 (II-2) を製造する。本法は、常法に従い、塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。有機リン試薬としては、例えばジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチル、ジメチルホスホノ酢酸エチルなどが挙げられる。有機リン試薬の使用量は、化合物 (VI) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 10 モル当量である。塩基として

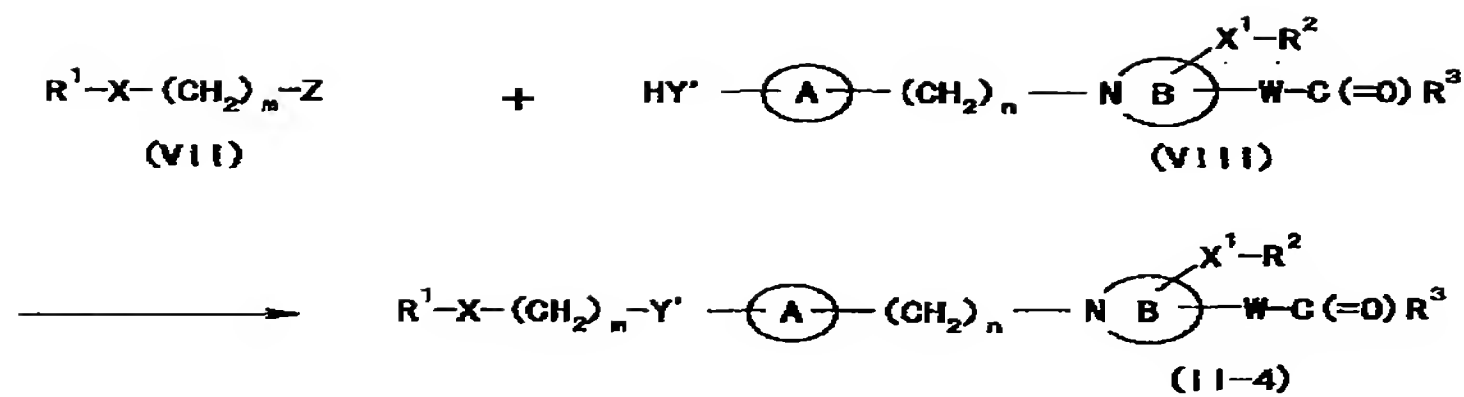
は、例えば水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウムなどのアルカリ金属塩 ; ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0] ウンデカ-7-エンなどのアミン類 ; 水素化カリウム、水素化ナトリウムなどの金属水素化物 ; ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム t-ブトキシドなどのアルカリ金属アルコキシドが挙げられる。これら塩基の使用量は、化合物 (VI) に対し、好ましくは約 1 ~ 約 5 モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類 ; テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類 ; クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類 ; N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類 ; ジメチルスルホキシドなどのスルホキシド類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約 -50 ~ 約 150℃、好ましくは約 -10 ~ 約 100℃である。反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。このようにして得られる化合物 (II-2) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0094】(工程4) 本法は、常法に従い、水素雰囲気下あるいはギ酸などの水素源、および、金属触媒存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。金属触媒としては、例えばパラジウム-炭素、パラジウム黒、酸化白金、ラネーニッケル、ウィルキンソン触媒などの遷移金属触媒などが挙げられる。これら遷移金属触媒の使用量は、化合物 (II-2) に対し、好ましくは約 0.01 ~ 約 10 モル当量である。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類 ; テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類 ; クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類 ; N, N-ジメチルホルムアミドなどのアミド類 ; メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約 -50 ~ 約 150℃、好ましくは約 -10 ~ 約 100℃である。反応時間は、通常、約 0.5 ~ 約 20 時間である。このようにして得られる化合物 (II-3) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

[C 法]

【0095】

【化10】



【0096】〔式中、Y' は酸素原子、硫黄原子または -NR' - (R' は前記と同意義を示す) で表される基を示し、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

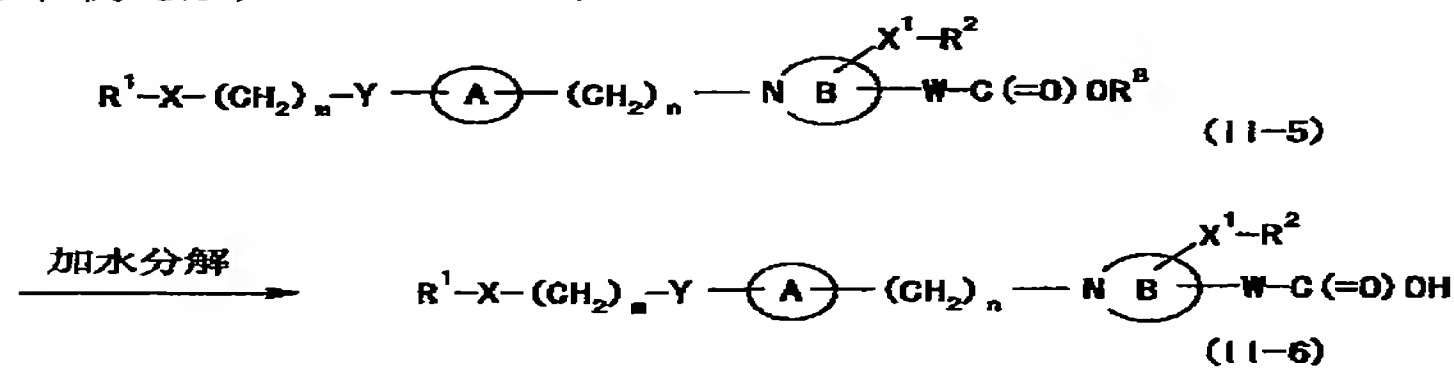
【0097】本法では、化合物 (VII) と化合物 (VII I) との反応により、化合物 (II-4) を製造する。本反応は、A 法における化合物 (III) と化合物 (IV) との反応と同様に行われる。このようにして得られる化合物 (II-4) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。なお、上記 C 法で原料化合物として用いられる化合物 (VI I) は、公知化合物であり、例えばケミカル アンド

10 ファーマスーティカル ブレタン (Chemicaland Pharmaceutical Bulletin)、34 巻、2840 頁 (1986 年) ; ジャーナル オブ メディシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、35 巻、2617 頁 (1992 年) ; WO 98/03505 等に記載されている。さらに、化合物 (VII) は、これらの公報に記載された方法に準ずる方法によって製造することもできる。

〔D 法〕

【0098】

20 【化 11】



【0099】〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

【0100】本法では、化合物 (II-5) を加水分解して化合物 (II-6) を製造する。本加水分解反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸などが挙げられる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩 ; ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド ; 水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属などが挙げられる。酸または塩基の使用量は、通常、化合物 (II-5) に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物 (II-5) に対し、約 2 ~ 約 50 当量、塩基の使用量は、化合物 (II-5) に対し、約 1.2 ~ 約 5 当量である。含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類 ; テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類 ; ジメチルスルホキシドおよびアセトンなどから選ばれる 1 種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。反応温度は、通常、約 20 ~ 約 150 °C、好ましくは約 10 ~ 約 100 °C である。反応時間は、通常、約 0.1 ~ 約 20 時間である。このよう

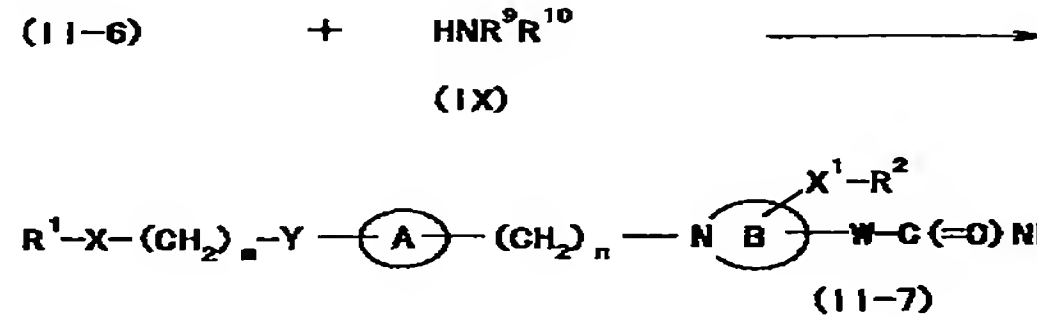
30 にして得られる化合物 (II-6) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0101】なお、上記 D 法で原料化合物として用いられる化合物 (II-5) は、例えば上記 A 法 ~ C 法により製造される。一般式 (II) 中、R³ が NR⁹R¹⁰ である化合物 (II-7) は、例えば以下の E 法によっても製造される。

〔E 法〕

40 【0102】

【化 12】



【0103】〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

50 本法では、化合物 (II-6) をアミド化して化合物 (II

ー 7) を製造する。本反応は、自体公知の方法、例えば、化合物 (II-6) と化合物 (IX) とを縮合剤 (例、ジシクロヘキシルカルボジイミドなど) を用いて直接縮合させる方法、あるいは、化合物 (II-6) の反応性誘導体と、化合物 (IX) とを適宜反応させる方法等を用いて行われる。ここにおいて化合物 (II-6) の反応性誘導体としては、例えば、酸無水物、酸ハライド (酸クロリド、酸ブロミド)、イミダゾリド、あるいは混合酸無水物 (例えばメチル炭酸、エチル炭酸、イソブチル炭酸との無水物など) などが挙げられる。

【0104】例えば酸ハライドを用いる場合、反応は塩基の存在下、反応に影響を及ぼさない溶媒中で行われる。塩基としては、例えばトリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等が挙げられる。反応に影響を及ぼさない溶媒としては、例えば、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；ベンゼン、トルエンなどの芳香族炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、酢酸エチル、水などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。化合物 (IX) の使用量は、化合物 (II-6) に対し 0.1 ~ 1

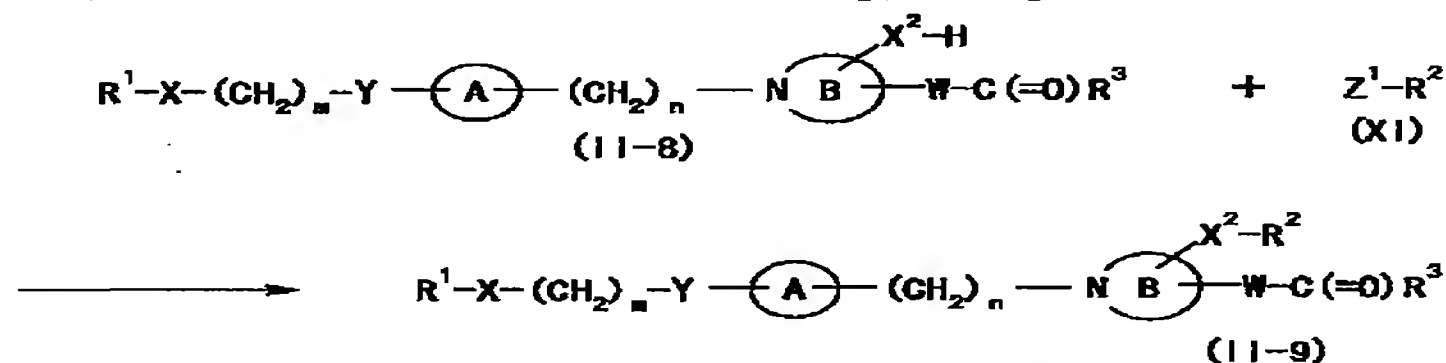
0 モル当量、好ましくは 0.3 ~ 3 モル当量である。反応温度は、通常、-30℃ ~ 100℃ である。反応時間は、通常、0.5 ~ 20 時間である。

【0105】また、混合酸無水物を用いる場合、化合物 (II-6) とクロロ炭酸エステル (例、クロロ炭酸メチル、クロロ炭酸エチル、クロロ炭酸イソブチルなど) を塩基 (例、トリエチルアミン、N-メチルモルホリン、N,N-ジメチルアニリン、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等) の存在下に反応させ、さらに化合物 (IX) と反応させる。化合物 (IX) の使用量は、化合物 (II-6) に対して、通常 0.1 ~ 10 モル当量、好ましくは 0.3 ~ 3 モル当量である。反応温度は、通常、-30℃ ~ 100℃ である。反応時間は、通常、0.5 ~ 20 時間である。このようにして得られる化合物 (II-7) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。なお、上記 E 法で原料化合物として用いられる化合物 (II-6) は、例えば上記 A 法 ~ D 法により製造される。

【F 法】

【0106】

【化 13】



【0107】〔式中、X² は酸素原子、硫黄原子または -NR¹⁶- (R¹⁶ は前記と同意義を示す) で表される基を、Z¹ はヒドロキシ基、ハロゲン原子または OSO₂R¹⁷ (R¹⁷ は炭素数 1 ~ 4 のアルキル基、炭素数 1 ~ 4 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基を示す) で表される基を、その他の記号は前記と同意義を示す。〕

R¹⁷ で示される「炭素数 1 ~ 4 のアルキル基」および「炭素数 1 ~ 4 のアルキル基で置換されていてもよい炭素数 6 ~ 10 のアリール基」としては、前記 R¹⁵ として例示したものが挙げられる。

【0108】本法では、化合物 (II-8) と化合物 (XI) との反応により、化合物 (II-9) を製造する。本反応は、A 法における化合物 (III) と化合物 (IV) との反応と同様にして行われる。このようにして得られる化合物 (II-9) は、公知の分離精製手段、例えば濃

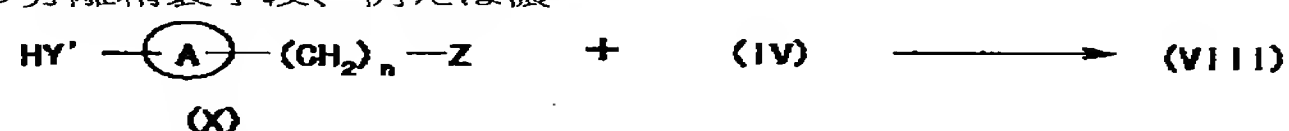
縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。なお、上記 F 法で原料化合物として用いられる化合物 (II-8) は、例えばバイオオーガニック アンド メディナ ル ケミストリー レターズ (Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、6 巻、1047 頁 (1996 年) 等に記載されている方法、あるいはそれに準じた方法によって製造することもできる。さらに、化合物 (II-8) は、上記 A 法 ~ E 法によっても製造される。

【0109】C 法で原料化合物として用いられる化合物 (VIII) は、例えば下記 G 法により製造することができる。

【G 法】

【0110】

【化 14】



【0111】〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

50 本法は、A 法における化合物 (III) と化合物 (IV) と

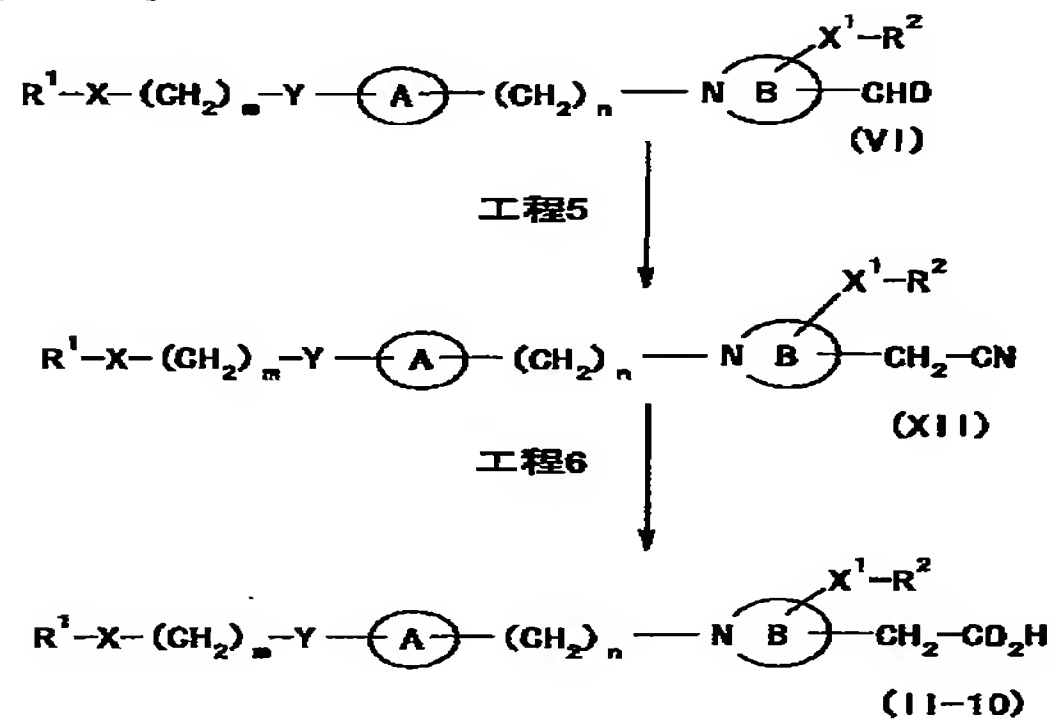
の反応と同様にして行われる。化合物 (X) の $-Y'H$ の部分は保護して縮合反応を行い、反応後、脱保護してもよい。保護基としては、ベンジル基、メトキシメチル基あるいはシリル基 (トリメチルシリル基、tert-ブチルジメチルシリル基など) などが用いられる。

【0112】一般式 (II) 中、 R^3 が OH であり、W が $-CH_2-$ で示される化合物 (II-10) は、以下の H 法によっても製造される。

〔H法〕

【0113】

〔化15〕



【0114】〔式中の記号は前記と同意義を示す。〕

(工程5) 化合物 (XII) は、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中、t-ブトキシカリウム、水素化ナトリウム、水素化リチウムなどの塩基存在下、化合物 (VI) に p-トルエンスルフォニルメチルイソシアニドを反応させた後、アルコール分解することによって製造することができる。p-トルエンスルホニルメチルイソシアニドの使用量は、化合物 (VI) に対し、好ましくは約 0.5～約 1.0 モル当量である。塩基の使用量は、化合物 (VI) に対し、好ましくは約 0.5～約 2.0 モル当量である。アルコール分解に用いられるアルコール類としては、メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール、イソプロパノール等が挙げられる。反応に悪影響を及ぼさない溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類；クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテル、1,2-ジメトキシエタンなどのエーテル類などが挙げられる。これらの溶媒は、適宜の割合で混合して用いてもよい。反応温度は、通常、約 -100°C ～約 150°C 、好ましくは約 -80°C ～約 100°C である。反応時間は、通常、約 0.5～約 2.0 時間である。このようにして得られる化合物 (XII) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどに

より単離精製することができる。なお、上記 H 法の工程 5 において原料化合物として用いられる化合物 (VI) は、例えば上記 B 法の工程 2 によって製造することができる。

【0115】(工程6) 本法では、化合物 (XII) を加水分解して化合物 (II-10) を製造する。本加水分解反応は、常法に従い、酸または塩基の存在下、含水溶媒中で行われる。酸としては、例えば塩酸、硫酸、酢酸、臭化水素酸などが挙げられる。塩基としては、例えば炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどのアルカリ金属炭酸塩；ナトリウムメトキシドなどのアルカリ金属アルコキシド；水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウムなどの水酸化アルカリ金属などが挙げられる。酸または塩基の使用量は、通常、化合物 (XII) に対して過剰量である。好ましくは、酸の使用量は、化合物 (XII) に対し、約 2～約 5.0 当量、塩基の使用量は、化合物 (XII) に対し、約 1.2～約 5 当量である。含水溶媒としては、例えばメタノール、エタノールなどのアルコール類；テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジエチルエーテルなどのエーテル類；ジメチルスルホキシドおよびアセトンなどから選ばれる 1 種以上の溶媒と水との混合溶媒などが挙げられる。反応温度は、通常、約 -20°C ～約 150°C 、好ましくは約 -10°C ～約 100°C である。反応時間は、通常、約 0.1～約 2.0 時間である。このようにして得られる化合物 (II-10) は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0116】前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ、カルボキシ、ヒドロキシ、カルボニルを有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノの保護基としては、例えば、ホルミル、 C_1 、アルキル-カルボニル (例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_1 、アルコキシ-カルボニル (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、ベンゾイル、 C_7 、アラキル-カルボニル (例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} 、アラキルオキシ-カルボニル (例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル (例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_2 、アルケニル (例、1-アリルなど) などが挙げられる。これらの基は、1 ないし 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_1 、アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど) またはニトロなどで置換されていてもよ

い。

【0117】カルボキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、 C_{7-11} アラルキル（例、ベンジルなど）、フェニル、トリチル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 C_{2-6} アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0118】ヒドロキシの保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど）、フェニル、トリチル、 C_{7-11} アラルキル（例、ベンジルなど）、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、アセチル、プロピオニルなど）、ベンゾイル、 C_{7-11} アラルキル-カルボニル（例、ベンジルカルボニルなど）、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル（例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど）、 C_{2-6} アルケニル（例、1-アリルなど）などが挙げられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）、 C_{1-6} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど）またはニトロなどで置換されていてもよい。

【0119】カルボニルの保護基としては、例えば、環状アセタール（例、1, 3-ジオキサンなど）、非環状アセタール（例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタールなど）などが挙げられる。また、これらの保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブ グループス イン オーガニック シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis), John Wiley and Sons 刊 (1980) に記載の方法などに準じて行えばよい。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例、トリメチルシリルヨード、トリメチルシリルブロミドなど）などを使用する方法、還元法などが用いられる。

【0120】化合物 (II) が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含有する場合には、これらも化合物 (II) として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物 (II) に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も

化合物 (II) に包含される。光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

【0121】光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、(+) -マンデル酸、(-) -マンデル酸、(+) -酒石酸、(-) -酒石酸、(+) -1-フェネチルアミン、(-) -1-フェネチルアミン、シンコニン、(-) -シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィの場合、ENANTI O-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えばガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

【0122】3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマーの混合物とし、これを通常の分離手段（例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等）などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物 (I) が分子内にヒドロキシまたは1, 2級アミノを有する場合、該化合物と光学活性な有機酸（例えば、MTPA [α-メトキシ-α-（トリフルオロメチル）フェニル酢酸]、(-) -メントキシ酢酸等）などとを縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーが得られる。一方、化合物 (I) がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

【0123】

【発明の実施の形態】以下に、試験例、参考例、実施例

および製剤例を挙げて本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。また、以下の参考例および実施例において、％は特記しない限り重量パーセントを示す。さらに、室温は1～30℃の温度を示す。本明細書において、塩基やアミノ酸などを略号で表示する場合、IUPAC-IUB Commission on Biochemical Nomenclatureによる略号あるいは当該分野における慣用略号に基づくものであり、その例を下記する。またアミノ酸に関し光学異性体があり得る場合は、特に明示しなければL体を示すものとする。

【0124】本願明細書の配列表の配列番号は、以下の配列を示す。

〔配列番号：1〕参考例1で用いられるプライマーPAG-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：2〕参考例1で用いられるプライマーPAG-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：3〕参考例2で用いられるプライマーXRA-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：4〕参考例2で用いられるプライマーXRA-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：5〕参考例4で用いられるPPRE-Uの塩基配列を示す。

〔配列番号：6〕参考例4で用いられるPPRE-Lの塩基配列を示す。

〔配列番号：7〕参考例4で用いられるプライマーTK-U

の塩基配列を示す。

〔配列番号：8〕参考例4で用いられるプライマーTK-Lの塩基配列を示す。

【0125】

【実施例】試験例1

マウスにおける血糖および血中脂質（トリグリセリド）低下作用

被検化合物を粉末飼料（CE-2、日本クレア）に0.01％（実施例12、30、89、186の化合物）、0.005％（実施例7、80、82、181、182、184、256、262、283の化合物）、0.001％（実施例9、104、110、155、156、160、167、169、172、174、176、189の化合物）または0.0003％（実施例38、40、44の化合物）の割合で混合し、肥満・2型糖尿病モデルであるKKAyマウス（9～12週齢、1群5匹）に自由に4日間与えた。この間、水は自由に与えた。血液を眼窩静脈叢から採取し、血液から分離した血漿中のグルコースおよびトリグリセリドを、それぞれLタイプワコーG1u2（和光純薬）およびLタイプワコーTG・H（和光純薬）を用いて、酵素法により定量した。結果を〔表1〕に示す。表中の値は、被検化合物非投与群の値を100％とした場合の被検化合物投与群の低下率（％）を表す。

【0126】

【表1】

被検化合物 (実施例番号)	血糖低下作用 (%)	血中脂質低下作用 (%)
7	5 4	6 0
9	4 8	7 0
1 2	4 6	6 3
3 0	5 4	7 7
3 8	4 4	6 9
4 0	4 1	6 6
4 4	4 7	7 4
8 0	4 2	2 2
8 2	5 0	5 8
8 9	4 8	7 0
1 0 4	4 3	4 2
1 1 0	5 0	7 0
1 5 5	4 9	5 6
1 5 6	4 5	8 0
1 6 0	5 4	5 7
1 6 7	4 8	6 0
1 6 9	4 8	3 9
1 7 2	4 2	6 2
1 7 4	4 0	5 2
1 7 6	4 0	6 6
1 8 1	5 6	6 3
1 8 2	3 4	1 2
1 8 4	5 6	8 2
1 8 6	5 7	7 8
1 8 9	4 4	7 5
2 5 6	5 7	1 6
2 6 2	4 5	6 1
2 8 3	5 2	7 8

【0127】このように本発明化合物は、強力な血糖低下作用および血中脂質低下作用を有することが分かった。したがって、これらの化合物は糖尿病、高脂血症（特に、高トリグリセリド血症）、耐糖能障害などの予防・治療剤として有用であることが分かる。

【0128】試験例2
マウスにおける総コレステロール低下作用および血漿抗動脈硬化指数上昇作用
被検化合物を粉末飼料（CE-2、日本クレア）に0.01%（実施例12、30、89）、0.005%（実施例38、40、44、181、184、262、283）または0.001%（実施例9、156、167、172、174、176、189の化合物）の割合で混合し、肥満・2型糖尿病モデルであるKK^Aマウス（9-12週齢、1群5匹）に自由に4日間与えた。この間、水は

自由に与えた。血液を眼底静脈叢から採取し、血液から分離した血漿を用いて成分測定を行った。総コレステロールは、Lタイプワコーコレステロール（和光純薬）で定量した。また、血漿の一部に、アポB含有リポ蛋白沈殿試薬（和光純薬）を加えて、非HDLリポ蛋白を沈殿させ、その上清のコレステロール（HDLコレステロール）を測定した。これらのコレステロール値から血漿抗動脈硬化指数〔（HDLコレステロール／総コレステロール）×100〕を算出した。結果を〔表2〕に示す。表中、「総コレステロール低下作用（%）」は、被検化合物非投与群の総コレステロール値を100%とした場合の被検化合物投与群の総コレステロール値の低下率（%）を表す。また、「血漿抗動脈硬化指数上昇作用（%）」は、被検化合物非投与群の血漿抗動脈硬化指数を100%とした場合の被検化合物投与群の血漿抗動脈

40

50

59
硬化指数の上昇率（％）を表す。
【 0 1 2 9 】

【表 2】

被検化合物 (実施例番号)	総コレステロール	血漿抗動脈硬化指数
	低下作用 (%)	上昇作用 (%)
9	1 6	1 2
1 2	1 5	2 4
3 0	2 7	1 6
3 8	2 4	2 1
4 0	1 9	2 2
4 4	2 3	2 1
8 9	8	1 5
1 5 6	2 0	1 5
1 6 7	1 9	9
1 7 2	2 0	1 1
1 7 4	1 9	1 0
1 7 6	2 3	1 1
1 8 1	2 5	2 1
1 8 4	2 7	1 7
1 8 9	2 1	2 0
2 6 2	2 2	9
2 8 3	2 4	1 9

【 0 1 3 0 】 このように本発明化合物は、総コレステロール低下作用および血漿抗動脈硬化指数上昇作用を有することが分かった。したがって、これらの化合物は、高コレステロール血症あるいは低HDLコレステロール血症のような血漿リポ蛋白プロファイルを是正することによる、動脈硬化症などの予防・治療剤として有用であることが分かる。

【 0 1 3 1 】 試験例 3（PPAR γ -RXR α ヘテロ二量体リガンド活性）

後述の参考例 5 で得られた PPAR γ : RXR α : 4 ERPP/CHO-K1 細胞を 1 0 %ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含むハム F 1.2 培地 (日本製薬製) で培養した後、9 6 ウェルホワイトプレート [コーニング コースター社 (Corning Coster Corporation) 製、米国] へ 2 × 1 0⁴ cells/well となるように播種し、3 7℃の炭酸ガスインキュベーター中で一晚培養した。9 6 ウェルホワイトプレートを PBS (Phosphate-buffered saline) で洗浄後、9 0 μ l の 0. 1 %脂肪酸不含ウシ血清アルブミン (BSA) を含むハム F 1 2 培地と被検化合物 1 0 μ l とを添加し、3 7℃の炭酸ガスインキュベーター中で 4 8 時間培養した。培地を除去後、ビッカジーン 7. 5 (和光純薬製) を 4 0 μ l 添加し、攪拌後、ルミスター (lumistar) [ビー・エム・ジー・ラブテクノロジーズ社 (BMG Labtechnologies GmbH) 製、ドイ

ツ] を用いて、ルシフェラーゼ活性を測定した。被検化合物非投与群のルシフェラーゼ活性を 1 としたときの、各被検化合物のルシフェラーゼ活性から誘導倍率を算出した。被検化合物濃度と誘導倍率の値をプリズム (PRISM) 2. 0 1 [グラフパッド ソフトウェア社 (GraphPad Software, Inc.) 製、米国] を用いて解析することにより、被検化合物の EC₅₀ 値 (誘導倍率の最大値の 5 0 %を示す化合物濃度) を算出した。結果を [表 3] に示した。

【 0 1 3 2 】

【表 3】

30

40

50

被検化合物	EC ₅₀
(実施例番号)	(nM)
7	3. 8
8	2. 7
9	1. 5
1 2	3 2 0
3 0	9. 7
3 8	3 8
4 0	5 7
4 4	1 3
8 0	2. 5
8 2	1. 4
8 9	0. 2 3
1 0 0	1. 8
1 0 4	2. 0
1 1 0	3. 5
2 5 6	5 3
2 6 2	3 3
2 8 3	0. 2 2

【 0 1 3 3 】 このように、本発明化合物は、強力な P P A R γ - R X R α ヘテロ二量体リガンド活性を有することが分かった。

【 0 1 3 4 】 参考例 1 (ヒト P P A R γ 遺伝子のクローニング)

ヒト P P A R γ 遺伝子のクローニングは、心臓 c D N A (東洋紡製、商品名 : Q U I C K - Clone c D N A) を鋳型とし、グリーン (Greene) らが報告 [ジーン・エクスプレッション (Gene Expr.) 、 1 9 9 5 年、 4 (4 - 5) 巻、 2 8 1 - 2 9 9 頁] している P P A R γ 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

PAG-U : 5' - GTG GGT ACC GAA ATG ACC ATG GTT GAC ACA GAG - 3' (配列番号 : 1)

PAG-L : 5' - GGG GTC GAC CAG GAC TCT CTG CTA GTA CAA GTC - 3' (配列番号 : 2)

を用いた P C R 法により行った。 P C R 反応は、Ampli Wax P C R Gem 1 0 0 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、 1 0 \times L A P C R Buffer 2 μ l、 2. 5 m M d N T P 溶液 3 μ l、 1 2. 5 μ M プライマー溶液各 2. 5 μ l、滅菌蒸留水 1 0 μ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト心臓 c D N A (1 n g / m l) を 1 μ l、 1 0 \times L A P C R Buffer 3 μ l、 2. 5 m M d N T P 溶液 1 μ l、 TaKa Ra L A Taq D N A polymerase (宝酒造製) 0. 5 μ l、滅菌蒸留水 2 4. 5 μ l を混合して上層混液とした。上記した下層混液に AmpliWax P C R Gem 1 0 0 (宝酒造製) を 1 個添加し、 7 0 $^{\circ}$ C で 5 分間、氷中で 5

分間処理後、上層混液を加え P C R の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、 9 5 $^{\circ}$ C で 2 分間処理した。さらに、 9 5 $^{\circ}$ C で 1 5 秒間、 6 8 $^{\circ}$ C で 2 分間のサイクルを 3 5 回繰り返した後、 7 2 $^{\circ}$ C で 8 分間処理した。得られた P C R 産物をアガロースゲル (1 %) 電気泳動し、 P P A R γ 遺伝子を含む 1. 4 k b の D N A 断片をゲルから回収した後、 p T 7 Blue - T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド p T B T - h P P A R γ を得た。

【 0 1 3 5 】 参考例 2 (ヒト R X R α 遺伝子のクローニング)

ヒト R X R α 遺伝子のクローニングは、腎臓 c D N A (東洋紡製、商品名 : Q U I C K - Clone c D N A) を鋳型とし、マンゲルスドルフ・ディー・ジェイ (Mangelsdorf, D. J.) らが報告 [ネイチャー (Nature) 、 1 9 9 0 年、 3 4 5 (6 2 7 2) 巻、 2 2 4 - 2 2 9 頁] している R X R α 遺伝子の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

XRA-U : 5' - TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG - 3' (配列番号 : 3)

XRA-L : 5' - CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC - 3' (配列番号 : 4)

を用いた P C R 法により行った。 P C R 反応は、Ampli Wax P C R Gem 1 0 0 (宝酒造製) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、 1 0 \times L A P C R Buffer 2 μ l、 2. 5 m M d N T P 溶液 3 μ l、 1 2. 5 μ M プライマー溶液各 2. 5 μ l、滅菌蒸留水 1 0 μ l を混合して下層混液とした。また、鋳型としてヒト腎臓 c D N A (1 n g / m l) を 1 μ l、 1 0 \times L A P C R Buffer 3 μ l、 2. 5 m M d N T P 溶液 1 μ l、 TaKa Ra L A Taq D N A polymerase (宝酒造製) 0. 5 μ l、滅菌蒸留水 2 4. 5 μ l を混合して上層混液とした。上記した下層混液に AmpliWax P C R Gem 1 0 0 (宝酒造製) を 1 個添加し、 7 0 $^{\circ}$ C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え P C R の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、 9 5 $^{\circ}$ C で 2 分間処理した。さらに、 9 5 $^{\circ}$ C で 1 5 秒間、 6 8 $^{\circ}$ C で 2 分間のサイクルを 3 5 回繰り返した後、 7 2 $^{\circ}$ C で 8 分間処理した。得られた P C R 産物をアガロースゲル (1 %) 電気泳動し、 R X R α 遺伝子を含む 1. 4 k b の D N A 断片をゲルから回収した後、 p T 7 Blue - T vector (宝酒造製) に挿入し、プラスミド p T B T - h R X R α を得た。

【 0 1 3 6 】 参考例 3 (ヒト P P A R γ 、 R X R α 発現用プラスミドの作製)

プラスミド p V g R X R [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] の 7. 8 k b FspI - NotI 断片と参考例 2 で得られたプラスミド p T B T - h R X R α の R X R

α 遺伝子を含む 0.9 kb FspI-NotI 断片を連結し、プラスミド pVgR XR 2 を作製した。次に、pVgR XR 2 を BstXI で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、6.5 kb の DNA 断片を得た。一方、参考例 1 で得られたプラスミド pTBT-hPPAR γ を Sal I で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化した。ついで、KpnI で切断することにより、1.4 kb のヒト PPAR γ 遺伝子を含む DNA 断片を得た。両 DNA 断片を連結することにより、プラスミド pVgR XR 2-hPPAR γ を構築した。

【0137】参考例 4 (レポータープラスミドの作製) アシル CoA オキシダーゼの PPAR 応答性エレメント (PRE) を含む DNA 断片は、以下の 5' 末端リン酸化合成 DNA を用いて作製した。

PPRE-U: 5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTCACGTTCTGGGAG-3' (配列番号: 5)

PPRE-L: 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCCTGGTCCCCTG-3' (配列番号: 6)

まず、PPRE-U、PPRE-L をアニーリングした後、プラスミド pBlueScript SK+ の SalI 部位に挿入した。挿入断片の塩基配列を決定することにより、PRE が 4 個タンデムに連結したプラスミド pBSS-PPRE4 を選択した。HSV チミジン・キナーゼ・ミニマム・プロモーター (Thymidine kinase minimum promoter) (TK プロモーター) 領域のクローニングは、pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を鋳型とし、ルッコウ・ビー (Luckow, B) らが報告 [ヌクレイック・アシッズ・リサーチ (Nucleic Acid Res.) 1987 年、15 (13) 巻、5490 頁] しているチミジン・キナーゼ (Thymidine kinase) 遺伝子のプロモーター領域の塩基配列を参考に作製したプライマーセット

TK-U: 5'-CCCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTCATTG-3' (配列番号: 7)

TK-L: 5'-TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC-3' (配列番号: 8)

を用いた PCR 法により行った。PCR 反応は、AmpliWax PCR Gem 100 (宝酒造) を用いたホット・スタート (Hot Start) 法で行った。まず、10 \times LA PCR Buffer 2 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 3 μ l、12.5 μ M プライマー溶液各 2.5 μ l、滅菌蒸留水 10 μ l を混合して下層混液とした。また、鋳型として pRL-TK vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] を 1 μ l、10 \times LA PCR Buffer 3 μ l、2.5 mM dNTP 溶液 1 μ l、TaKaRa LA Taq DNA polymerase (宝酒造製) 0.5 μ l、滅菌蒸留水 24.5 μ l を混合して上層混液とした。

【0138】上記した下層混液に AmpliWax PCR G

em 100 (宝酒造製) を 1 個添加し、70 $^{\circ}$ C で 5 分間、氷中で 5 分間処理後、上層混液を加え PCR の反応液を調製した。反応液の入ったチューブをサーマルサイクラー (パーキンエルマー社製、米国) にセットした後、95 $^{\circ}$ C で 2 分間処理した。さらに、95 $^{\circ}$ C で 15 秒間、68 $^{\circ}$ C で 2 分間のサイクルを 35 回繰り返した後、72 $^{\circ}$ C で 8 分間処理した。得られた PCR 産物をアガロースゲル (1%) 電気泳動し、TK プロモーターを含む 140b の DNA 断片をゲルから回収した後、pT7 Blue-T vector (宝酒造製) に挿入した。このプラスミドから制限酵素 BglII と NcoI で切断することにより得た TK プロモーターを含む断片をプラスミド pGL3-Basic vector [プロメガ (Promega) 社製、米国] の BglIII-NcoI 断片と連結してプラスミド pGL3-TK を作製した。得られたプラスミド pGL3-TK の NheI-XhoI 断片 4.9 kb とプラスミド pBSS-PPRE4 の NheI-XhoI 断片 200b を連結することにより、プラスミド pGL3-4ERPP-TK を作製した。このプラスミド pGL3-4ERPP-TK を BamHI (宝酒造製) で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化して DNA 断片を得た。一方、pGFP-C1 (東洋紡製) を Bsu36I (NEB) で切断した後、T4 DNA ポリメラーゼ (宝酒造製) 処理により末端平滑化し、1.6 kb の DNA 断片を得た。両 DNA 断片を連結することにより、レポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neo を構築した。

【0139】参考例 5 (ヒト PPAR γ 、XR α 発現用プラスミドおよびレポータープラスミドの CHO-K1 細胞への導入と発現細胞の取得)

10% ウシ胎児血清 [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] を含む ハム F12 培地 (日水製薬製) を用いてティッシュカルチャーフラスコ 750ml [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で生育させた CHO-K1 細胞を 0.5 g/L トリプシン-0.2 g/LEDTA (エチレンジアミン四酢酸) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] 処理により剥がした後、細胞を PBS (Phosphate-buffered saline) [ライフテクノロジー社 (Life Technologies, Inc.) 製、米国] で洗浄して遠心 (100 Orpm, 5 分) し、PBS で懸濁した。次に、ジーンパルサー [バイオラッド社 (Bio-Rad Laboratories) 製、米国] を用いて、下記の条件に従って、DNA を細胞に導入した。即ち、0.4 cm ギャップのキュベットに、8 \times 10⁶ 細胞と参考例 3 で得られたプラスミド pVgR XR 2-hPPAR γ 10 μ g と参考例 4 で得られたレポータープラスミド pGL3-4ERPP-TK neo 10 μ g を加え、電圧 0.25 kV、キャパシタンス 960 μ F 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を 10% ウシ胎児血清を含む ハム F12 培地に移し、24 時間培養し、再び細

50

胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン [ライフテクノロジー社 (LifeTechnologies, Inc.) 製、米国] を 5 0 0 μ g / ml とゼオシン [インビトロジェン (Invitrogen) 社製、米国] を 2 5 0 μ g / ml になるように加えた 1 0 % ウシ胎児血清を含むハム F 1 2 培地で懸濁し、1 0⁴ 細胞 / ml となるように希釈して 9 6 ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] に播種して、3 7 °C の炭酸ガスインキュベーター中で培養することによりジェネティシン、ゼオシン耐性形質転換体を得た。次に、得られた形質転換株を 2 4 ウェルプレート [コーニング コースター社 (Corning Costar Corporation) 製、米国] で培養した後、1 0 μ M 塩酸ピオグリタゾンの添加により、ルシフェラーゼが発現誘導される株、PPAR γ :RXR α :4 ERPP / CHO-K1 細胞を選択した。

【0140】参考例 6

1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボン酸メチル (2 1 . 5 2 g) のテトラヒドロフラン溶液 (1 0 0 m l) に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (2 . 5 3 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物 (3 0 . 0 0 g) とヘキサン (1 0 0 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] メタノール (1 9 . 6 8 g , 収率 9 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 2 ~ 1 2 3 °C。

参考例 7

[1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] メタノール (1 9 . 0 0 g) 、活性二酸化マンガ (4 1 . 1 9 g) およびテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボアルデヒド (1 8 . 5 6 g , 収率 9 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 0 ~ 1 0 1 °C。

【0141】参考例 8

E - 3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸エチル (1 9 . 5 0 g) 、5 % パラジウム - 炭素 (2 0 . 0 0 g) およびテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) の混合物を、水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル -

キサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (1 4 . 9 2 g , 収率 9 6 %) を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.44-2.58 (2H, m), 2.88-3.02 (2H, m), 4.08 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.93 (2H, s), 6.46-6.54 (1H, m), 6.66-6.84 (3H, m), 7.02-7.12 (2H, m), 7.14-7.44 (5H, m)。

参考例 9

1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボン酸メチル (2 . 9 2 g) 、ジエチルエーテル (5 0 m l) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (2 3 2 m g) を加えた後、0 °C で 3 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加えた後、沈殿物をろ過により除去した。ろ液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3 , 容積比) 溶出部から [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] メタノール (2 . 3 7 g , 収率 8 6 %) を無色アモルファス状物質として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 4.64 (2H, s), 4.99 (4H, s like), 6.73-6.77 (1H, m), 6.80-6.83 (1H, m), 7.04 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.12-7.56 (10H, m), 7.98-8.04 (2H, m)。

【0142】参考例 1 0

[1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] メタノール (3 . 9 8 g) 、活性二酸化マンガ (8 . 0 0 g) およびトルエン (5 0 m l) の混合物を 8 0 °C で 1 0 時間かき混ぜた。二酸化マンガをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3 , 容積比) 溶出部から 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボアルデヒド (2 . 8 5 g , 収率 7 2 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 7 ~ 1 1 8 °C。

参考例 1 1

1 - [4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ] エトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロールカルボン酸メチル (1 . 7 8 g) のテトラヒドロフラン (4 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (3 0 5 m g) を加えた後、室温で 6 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から [1 - [4 - [2 - [N

ーメチルーNー（2ーピリジル）アミノ〕エトキシ〕ベンジル〕ー4ーフェニルー3ーピロリル〕メタノール（1. 4 5 g, 収率 8 7 %）を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1. 35-1. 5 (1H, m), 3. 15 (3H, s), 3. 99 (2H, t, J=5. 5 Hz), 4. 18 (2H, t, J=5. 5 Hz), 4. 63 (2H, d, J=4. 5 Hz), 4. 96 (2H, s), 6. 45-6. 6 (2H, m), 6. 73 (1H, d, J=2. 5 Hz), 6. 79 (1H, d, J=2. 5 Hz), 6. 87 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 12 (2H, d, J=9. 0 Hz), 7. 15-7. 6 (6H, m), 8. 1 -8. 2 (1H, m)。

【O 1 4 3】参考例 1 2
[1ー[4ー[2ー[NーメチルーNー（2ーピリジル）アミノ〕エトキシ〕ベンジル〕ー4ーフェニルー3ーピロリル〕メタノール（1. 4 5 g）、活性二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、1ー[4ー[2ー[NーメチルーNー（2ーピリジル）アミノ〕エトキシ〕ベンジル〕ー4ーフェニルピロールー3ーカルボアルデヒド（1. 4 0 g, 収率 9 7 %）を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 3. 15 (3H, s), 3. 99 (2H, t, J=5. 5 Hz), 4. 19 (2H, t, J=5. 5 Hz), 5. 02 (2H, s), 6. 45-6. 6 (2H, m), 6. 73 (1H, d, J=2. 0 Hz), 6. 90 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 15 (2H, d, J=8. 5 Hz), 7. 2-7. 5 (7H, m), 8. 1-8. 2 (1H, m), 9. 84 (1H, s)。

参考例 1 3
1ー（6ーベンジルオキシー2ーナフチルメチル）ー4ーフェニルピロールー3ーカルボン酸メチル（3. 0 4 g）のテトラヒドロフラン（3 0 m l）溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム（0. 2 5 8 g）を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物（2. 1 9 g）とヘキサン（3 0 m l）を加え、室温で3 0 分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[1ー（6ーベンジルオキシー2ーナフチルメチル）ー4ーフェニルー3ーピロリル〕メタノール（2. 5 4 g, 収率 8 9 %）を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 1 6 ~ 1 1 7℃。

【O 1 4 4】参考例 1 4
[1ー（6ーベンジルオキシー2ーナフチルメチル）ー4ーフェニルー3ーピロリル〕メタノール（2. 3 9 g）、活性二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、1ー（6ーベンジルオキシー2ーナフチルメチル）ー4ーフェニルピロールー3ーカルボアルデヒド（2. 2 4 g, 収率 9 4 %）を得た。テトラヒドロフランーヘキサンから再結晶した。融点 1 4 0 ~ 1 4 1℃。

参考例 1 5
Eー3ー[1ー（6ーベンジルオキシー2ーナフチルメ

チル）ー4ーフェニルー3ーピロリル〕プロペン酸エチル（1. 4 6 g）、5 %パラジウムー炭素（1. 5 g）、エタノール（1 5 m l）およびテトラヒドロフラン（1 5 m l）の混合物を、水素雰囲気下、室温で4時間かき混ぜた。パラジウムー炭素をろ過により除去した後、ろ母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1 : 1, 容積比）溶出部から3ー[1ー（6ーヒドロキシー2ーナフチルメチル）ー4ーフェニルー3ーピロリル〕プロピオン酸エチル（1. 0 8 g, 収率 9 0 %）を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1. 17 (3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 53 (2H, t, J=7. 6 Hz), 2. 97 (2H, t, J=7. 6 Hz), 4. 0 7 (2H, q, J=7. 2 Hz), 5. 10 (2H, s), 5. 57 (1H, br. s), 6. 55 (1H, d, J=2. 4 Hz), 6. 76 (1H, d, J=2. 4 Hz), 7. 07 -7. 45 (8H, m), 7. 54 (1H, s), 7. 60-7. 71 (2H, m)。

【O 1 4 5】参考例 1 6
1ー[4ー（5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリルメトキシ）ベンジル〕ー4ー（2ーピリジル）ピロールー3ーカルボン酸エチル（2. 4 0 g）のテトラヒドロフラン（3 0 m l）溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム（0. 2 5 g）を加えた後、0℃で3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物（2. 1 3 g）とヘキサン（3 0 m l）を加え、室温で3 0 分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1 : 1, 容積比）溶出部から[1ー[4ー（5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリルメトキシ）ベンジル〕ー4ー（2ーピリジル）ー3ーピロリル〕メタノール（2. 0 9 g, 収率 9 5 %）を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2. 44 (3H, s), 4. 55 (2H, s), 4. 99 (4H, s), 6. 68 (1 H, d, J=2. 2 Hz), 6. 94-7. 22 (6H, m), 7. 36-7. 69 (5H, m), 7. 96-8. 08 (2H, m), 8. 46-8. 53 (1H, m)。

参考例 1 7
[1ー[4ー（5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリルメトキシ）ベンジル〕ー4ー（2ーピリジル）ー3ーピロリル〕メタノール（2. 0 1 g）、活性二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1 : 2, 容積比）溶出部から1ー[4ー（5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサゾリルメトキシ）ベンジル〕ー4ー（2ーピリジル）ピロールー3ーカルボアルデヒド（1. 7 1 g, 収率 8 5 %）を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2. 44 (3H, s), 5. 00 (2H, s), 5. 06 (2H, s), 6. 96-7. 28 (6H, m), 7. 38-7. 49 (4H, m), 7. 62-7. 74 (1H, m), 7. 79-7. 86 (1H, m), 7. 96-8. 08 (2H, m), 8. 54-8. 60 (1H, m), 10. 16 (1H, s)。

【O 1 4 6】参考例 1 8

10

20

30

40

50

3, 5-ジベンジルオキシベンジルアルコール (16.0 g)、トリエチルアミン (9.06 ml) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物に、0℃でメタンスルホンクロリド (5.03 ml) をゆっくりと加え、30分間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、メタンスルホン酸 3, 5-ジベンジルオキシベンジル (22.20 g, 収率 91%) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 85~86℃。

参考例 19

1- (3, 5-ジベンジルオキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロールカルボン酸メチル (26.2 g) のテトラヒドロフラン (250 ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (1.97 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (16.1 g) とヘキサン (250 ml) を加え、室温で30分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、[1- (3, 5-ジベンジルオキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] メタノール (24.20 g, 収率 98%) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 115~116℃。

【0147】参考例 20

[1- (3, 5-ジベンジルオキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] メタノール (23.8 g)、活性二酸化マンガン (50.00 g) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、1- (3, 5-ジベンジルオキシベンジル) -4-フェニルピロール-3-カルボアルデヒド (23.10 g, 収率 97%) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 117~118℃。

参考例 21

E-3- [1- (3, 5-ジベンジルオキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] プロペン酸エチル (19.0 g)、5%パラジウム-炭素 (40.00 g)、エタノール (200 ml) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を、水素雰囲気下、室温で4時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (3:2, 容積比) 溶出部から3- [1- (3, 5-ジヒドロキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (12.10 g, 収率 95%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.13(3H, t, J=7.2 Hz), 2.49(2H, t, J=7.4 Hz), 2.93(2H, t, J=7.4 Hz), 4.01(2H, q, J=7.2 Hz), 4.77(2H, s), 6.09(2H, d, J=2.2 Hz), 6.24(1H, t, J=2.2 Hz), 6.33(2H, s), 6.42(1H, d, J=2.4

Hz), 6.65(1H, d, J=2.4 Hz), 7.14-7.37(5H, m)。

【0148】参考例 22

1- (4-ベンジルオキシベンジル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (9.61 g) のテトラヒドロフラン (50 ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (884 mg) を加えた後、0℃で1時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、[1- (4-ベンジルオキシベンジル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] メタノール (23.10 g, 収率 97%) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 88~89℃。

参考例 23

[1- (4-ベンジルオキシベンジル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] メタノール (8.43 g) のトルエン (100 ml) 溶液に、0℃で塩化チオニル (1.83 ml) を滴下した後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (30 ml) に溶解し、マロン酸ジエチル (18.3 g)、水素化ナトリウム (60%、油性、3.65 g) およびテトラヒドロフラン (100 ml) の混合物に0℃で加えた後、0℃で1時間、続いて、室温で6時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から2- [1- (4-ベンジルオキシベンジル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] メチルマロン酸ジエチル (9.50 g, 収率 81%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.15(6H, t, J=7.1 Hz), 3.21(2H, t, J=8.0 Hz), 3.52(1H, t, J=8.0 Hz), 4.08(4H, q, J=7.1 Hz), 5.06(2H, s), 5.21(2H, s), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.15-7.47(1H, m), 7.60-7.66(2H, m)。

【0149】参考例 24

3- [1- (4-ベンジルオキシベンジル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (500 mg)、5%パラジウム-炭素 (1.00 g) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物を、水素雰囲気下、室温で18時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2:3, 容積比) 溶出部から3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (325 mg, 収率 80%) を無色結晶として得た。酢酸エ

チルーヘキサンから再結晶した。融点 8 7 ~ 8 8 °C。

参考例 2 5

2 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) フェニル] エタン - 1 - オール (7 . 0 g) 、 トリエチルアミン (2 . 9 7 g) および酢酸エチル (3 0 0 m l) の混合物に、 0 °C で塩化メタンスルホンル (3 . 3 7 g) を滴下した後、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、 1 規定塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、メタンスルホン酸 2 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) フェニル] エチル (8 . 4 4 g , 収率 9 6 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 6 6 ~ 6 7 °C。

【 0 1 5 0 】 参考例 2 6

4 - [4 - (3 , 5 - ジメチルー 1 H - ピラゾール - 1 - イルメチル) フェノキシメチル] - 5 - メチルー 2 - フェニルオキサゾール (1 . 6 2 g) 、 オキシ塩化リン (1 . 0 0 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物を、室温で 5 日間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 , 5 - ジメチルー 1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (9 5 0 m g , 収率 5 5 %) を油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 2 . 43 (3 H , s) , 2 . 47 (6 H , s) , 4 . 97 (2 H , s) , 5 . 18 (2 H , s) , 6 . 98 (2 H , d , J = 9 H z) , 7 . 10 (2 H , d , J = 9 H z) , 7 . 4 - 7 . 5 (3 H , m) , 7 . 95 - 8 . 05 (2 H , m) , 9 . 92 (1 H , s) 。

参考例 2 7

3 - [1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニルー 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (3 . 5 0 g) のジエチルエーテル (5 0 m l) 溶液に、 0 °C で水素化リチウムアルミニウム (2 6 2 m g) を加えた後、 0 °C で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加えた後、希塩酸により酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (3 : 2 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニルー 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン - 1 - オール (3 . 0 4 g , 収率 9 2 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1 . 72 - 1 . 87 (2 H , m) , 2 . 44 (3 H , s) , 2 . 65 - 2 . 74 (2 H , m) , 3 . 63 (2 H , t , J = 6 . 4 H z) , 4 . 99 (2

H , s) , 5 . 25 (2 H , s) , 7 . 00 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 17 - 7 . 46 (9 H , m) , 7 . 62 - 7 . 68 (2 H , m) , 7 . 98 - 8 . 04 (2 H , m) 。

【 0 1 5 1 】 参考例 2 8

3 - [1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニルー 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン - 1 - オール (2 . 9 8 g) 、 トリエチルアミン (1 . 7 4 m l) および酢酸エチル (5 0 m l) の混合物に、メタンスルホンクロリド (0 . 6 2 5 m l) を 0 °C で加え、 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をアセトン (5 0 m l) に溶解し、ヨウ化ナトリウム (1 . 8 6 g) を加え、 5 0 °C で 3 時間かき混ぜた。減圧下、溶媒を除去した後、残留物を水に溶解し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮し、 1 - ヨード - 3 - [1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニルー 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン (3 . 6 0 g , 収率 9 8 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1 . 96 - 2 . 08 (2 H , m) , 2 . 44 (3 H , s) , 2 . 69 - 2 . 77 (2 H , m) , 3 . 15 (2 H , t , J = 6 . 8 H z) , 4 . 99 (2 H , s) , 5 . 25 (2 H , s) , 7 . 01 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 19 - 7 . 48 (9 H , m) , 7 . 60 - 7 . 66 (2 H , m) , 7 . 98 - 8 . 04 (2 H , m) 。

参考例 2 9

1 - ヨード - 3 - [1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニルー 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロパン (1 . 7 5 g) 、 シアン化ナトリウム (2 9 1 m g) およびジメチルスルホキシド (5 m l) の混合物を 6 0 °C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 3 , 容積比) 溶出部から 4 - [1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニルー 1 H - ピラゾール - 4 - イル] ブチロニトリル (1 . 3 4 g , 収率 9 2 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1 . 76 - 1 . 92 (2 H , m) , 2 . 28 (2 H , t , J = 7 . 0 H z) , 2 . 44 (3 H , s) , 2 . 78 (2 H , t , J = 7 . 5 H z) , 4 . 99 (2 H , s) , 5 . 25 (2 H , s) , 7 . 01 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 19 - 7 . 47 (9 H , m) , 7 . 58 - 7 . 64 (2 H , m) , 7 . 98 - 8 . 04 (2 H , m) 。

【 0 1 5 2 】 参考例 3 0

マロン酸ジエチル (2 . 3 7 g) のテトラヒドロフラン (5 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 4 7 6 m g) を 0 °C で加えた後、 3 0 分間かき混ぜた。得られる混合物に、 1 - ヨード - 3 - [1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニルー 1 H - ピラゾール - 4

ーイル] プロパン (1 . 7 5 g) のテトラヒドロフラン (1 5 m l) 溶液を滴下し、室温で 1 3 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 2 - [3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピル] マロン酸ジエチル (1 . 6 3 g , 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l₃) δ : 1 . 23 (6 H , t , J = 7 . 1 H z) , 1 . 50 - 1 . 65 (2 H , m) , 1 . 86 - 1 . 98 (2 H , m) , 2 . 43 (3 H , s) , 2 . 63 (2 H , t , J = 7 . 7 H z) , 3 . 29 (1 H , t , J = 7 . 6 H z) , 4 . 15 (4 H , q , J = 7 . 1 H z) , 4 . 99 (2 H , s) , 5 . 24 (2 H , s) , 7 . 00 (2 H , d , J = 8 . 8 H z) , 7 . 17 - 7 . 47 (9 H , m) , 7 . 59 - 7 . 65 (2 H , m) , 7 . 98 - 8 . 04 (2 H , m) 。

【 0 1 5 3 】 参考例 3 1
1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (4 0 . 0 0 g) のテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (2 . 0 3 g) を加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、[1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (3 5 . 9 1 g , 収率 9 5 %) を得た。テトラヒドロフランーヘキサンから再結晶した。融点 1 5 7 ~ 1 5 8℃。

参考例 3 2
[1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (2 7 . 0 2 g) 、活性二酸化マンガ (5 2 . 2 9 g) 、クロロホルム (5 0 m l) およびテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。二酸化マンガをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (2 5 . 6 9 g , 収率 9 5 %) を得た。テトラヒドロフランーヘキサンから再結晶した。融点 1 5 5 ~ 1 5 6℃。

【 0 1 5 4 】 参考例 3 3
1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジルオキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 9 . 1 6 g) のテトラヒドロフラン (7 5 m l) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (0 . 9 8 g) を加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、[1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジルオキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (1 7 . 2 5 g , 収率 9 6 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 8 0 ~ 8 1℃。

参考例 3 4
[1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジルオキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (1 6 . 5 9 g) 、活性二酸化マンガ (3 5 . 1 9 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。二酸化マンガをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジルオキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1 4 . 7 3 g , 収率 8 9 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 0 9 ~ 1 1 0℃。

【 0 1 5 5 】 参考例 3 5
3 - イソプロピル - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (9 . 0 2 g) のテトラヒドロフラン (5 0 m l) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (0 . 5 8 g) を加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から [3 - イソプロピル - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (8 . 2 0 g , 収率 9 7 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 9 8 ~ 9 9℃。

参考例 3 6

3-オキソヘキサン酸エチル (15.80 g) と N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (17.9 g) の混合物を 2.5 時間還流した後、減圧下、反応混合物を濃縮した。残留物をエタノール (200 ml) に溶解し、脱気した後、ベンジルヒドラジン・2 塩酸塩 (22.0 g) を加え、窒素雰囲気下、2 時間還流した。反応混合物を、減圧下、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 9, 容積比) 溶出部から 1-ベンジル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (22.81 g, 収率 84%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 0.92(3H, t, J=7.2 Hz), 1.34(3H, t, J=7.2 Hz), 1.39-1.59(2H, m), 2.84-2.92(2H, m), 4.28(2H, q, J=7.2 Hz), 5.32(2H, s), 7.08-7.13(2H, m), 7.26-7.34(3H, m), 7.92(1H, s)。

【0156】参考例 3 7

1-ベンジル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (18.50 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (2.58 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10 水和物 (21.88 g) およびヘキサン (100 ml) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、(1-ベンジル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (14.99 g, 収率 96%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 0.90(3H, t, J=7.6 Hz), 1.38-1.57(2H, m), 2.59(2H, t, J=7.6 Hz), 4.52(2H, s), 5.29(2H, s), 7.06-7.11(2H, m), 7.21-7.36(3H, m), 7.51(1H, s)。

参考例 3 8

(1-ベンジル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル) メタノール (14.99 g)、活性二酸化マンガ (30.0 g) およびテトラヒドロフラン (300 ml) の混合物を室温で 3 日間かき混ぜた。二酸化マンガをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 1-ベンジル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (10.69 g, 収率 72%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 0.93(3H, t, J=7.0 Hz), 1.43-1.58(2H, m), 2.89(2H, t, J=8.0 Hz), 5.33(2H, s), 7.11-7.16(2H, m), 7.26-7.37(3H, m), 7.96(1H, s), 9.88(1H, s)。

【0157】参考例 3 9

1-ベンジル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (12.60 g)、ジエチルホスホ酢酸エチル (10.69 g) および N, N-ジメチルホ

ルムアミド (150 ml) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、2.25 g) を加え、室温で 15 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から E-3-(1-ベンジル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル) プロペン酸エチル (11.90 g, 収率 85%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 0.90(3H, t, J=7.2 Hz), 1.32(3H, t, J=7.2 Hz), 1.36-1.60(2H, m), 2.65(2H, t, J=7.6 Hz), 4.24(2H, q, J=7.2 Hz), 5.30(2H, s), 6.17(1H, d, J=15.6 Hz), 7.07-7.12(2H, m), 7.26-7.37(3H, m), 7.50(1H, d, J=15.6 Hz), 7.77(1H, s)。

【0158】参考例 4 0

E-3-(1-ベンジル-5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル) プロペン酸エチル (6.00 g)、5%パラジウム-炭素 (12.0 g)、ギ酸 (50 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を、16 時間還流した。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3-(3-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (3.45 g, 収率 82%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 0.97(3H, t, J=7.2 Hz), 1.25(3H, t, J=7.2 Hz), 1.56-1.76(2H, m), 2.50-2.79(6H, m), 4.13(2H, q, J=7.2 Hz), 7.34(1H, s)。

参考例 4 1

ベンゾイル酢酸エチル (20.0 g) と N, N-ジメチルホルムアミドジメチルアセタール (18.59 g) の混合物を 1.5 時間還流した後、減圧下、反応混合物を濃縮した。残留物をエタノール (200 ml) に溶解し、脱気した後、ベンジルヒドラジン・2 塩酸塩 (22.25 g) を加え、窒素雰囲気下、2 時間還流した。反応混合物を、減圧下、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 6, 容積比) 溶出部から 1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (20.9 g, 収率 66%) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 78~79℃。

【0159】参考例 4 2

1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (20.2 g) のテトラヒドロフラン (300 ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニ

ウム (2 . 5 0 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物 (2 1 . 2 3 g) およびヘキサン (1 0 0 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から (1 -ベンジル-5-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル) メタノール (1 7 . 4 g , 収率 1 0 0 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 4. 46(2H, s), 5. 25(2H, s), 6. 99-7. 04(2H, m), 7. 23-7. 3 2(5H, m), 7. 41-7. 45(3H, m), 7. 69(1H, s)。

参考例 4 3

(1 -ベンジル-5-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル) メタノール (9 . 7 6 g)、活性二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 1 -ベンジル-5-フェニル-1 H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (7 . 3 0 g , 収率 7 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 9 9 ~ 1 0 0 °C。

【 0 1 6 0 】 参考例 4 4

1 -ベンジル-5-フェニル-1 H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (7 . 0 0 g)、ジエチルホスホ酢酸エチル (6 . 5 9 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、1 . 2 8 g) を加え、室温で 2 . 5 日間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から E - 3 - (1 -ベンジル-5-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル) プロペン酸エチル (6 . 3 0 g , 収率 7 1 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 6 2 ~ 6 3 °C。

参考例 4 5

E - 3 - (1 -ベンジル-5-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル) プロペン酸エチル (3 0 0 m g)、5 %パラジウム-炭素 (6 0 0 m g)、ギ酸 (3 m l) およびエタノール (1 0 m l) の混合物を、2 時間還流した。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 3 , 容積比) 溶出部から 3 - (3 -フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (1 2

0 m g , 収率 5 5 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1. 23(3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 58(2H, t, J=7. 6 Hz), 2. 98(2H, t, J=7. 6 Hz), 4. 12(2H, q, J=7. 2 Hz), 7. 38-7. 58(6H, m)。

【 0 1 6 1 】 参考例 4 6

3-メチル-1-(2-ピリジル)-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1 5 . 0 0 g) のテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (1 . 9 3 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物 (2 1 . 0 3 g) およびヘキサン (1 0 0 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、[3-メチル-1-(2-ピリジル)-1 H-ピラゾール-4-イル] メタノール (1 1 . 3 8 g) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 6 ~ 1 1 7 °C。

参考例 4 7

[3-メチル-1-(2-ピリジル)-1 H-ピラゾール-4-イル] メタノール (3 . 2 0 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、0 . 8 0 g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に、4-フルオロベンズアルデヒド (2 m l) を加え、5 0 °C で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 4 - [3-メチル-1-(2-ピリジル)-1 H-ピラゾール-4-イル] メトキシ] ベンズアルデヒド (4 . 2 6 g , 収率 8 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 8 4 ~ 8 5 °C。

【 0 1 6 2 】 参考例 4 8

4 - [3-メチル-1-(2-ピリジル)-1 H-ピラゾール-4-イル] メトキシ] ベンズアルデヒド (3 . 5 0 g)、メタノール (5 m l) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に、0 °C で水素化ホウ素ナトリウム (0 . 2 5 g) を加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。減圧下、反応混合物を濃縮した後、残留物に希塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 4 - [3-メチル-1-(2-ピリジル)-1 H-ピラゾール-4-イル] メトキシ] ベンジルアルコール (3 . 4 1 g , 収率 9 7 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 8 3 ~ 8 4 °C。

参考例 4 9

3 - (3 -フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (1 . 0 0 g)、4-クロロメチル安

10

20

30

40

50

息香酸ベンジル（1. 17 g）およびN，N-ジメチルホルムアミド（10 ml）の混合物に、0℃で水素化ナトリウム（60％、油性、180 mg）を加え、室温で2. 5日間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：4，容積比）溶出部から4-〔4-（3-エトキシ-3-オキソ-1-プロピル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イルメチル〕安息香酸ベンジル（1. 68 g，収率88％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.18(3H, t, J=7.0 Hz), 2.53(2H, t, J=7.6 Hz), 2.96(2H, t, J=7.6 Hz), 4.07(2H, q, J=7.0 Hz), 5.35(4H, s), 7.25-7.46(11H, m), 7.60-7.66(2H, m), 8.02-8.07(2H, m)。

【0163】参考例50
4-〔4-（3-エトキシ-3-オキソ-1-プロピル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イルメチル〕安息香酸ベンジル（1. 67 g）、5％パラジウム-炭素（2. 00 g）およびエタノール（50 ml）の混合物を、水素雰囲気下、室温で5時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、4-〔4-（3-エトキシ-3-オキソ-1-プロピル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イルメチル〕安息香酸（1. 08 g，収率79％）を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点97～98℃。

参考例51
3-（3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）プロピオン酸エチル（4. 69 g）、3-クロロメチル安息香酸ベンジル（5. 50 g）およびN，N-ジメチルホルムアミド（50 ml）の混合物に、0℃で水素化ナトリウム（60％、油性、850 mg）を加え、室温で2. 5日間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：4，容積比）溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、5％パラジウム-炭素（12. 0 g）およびエタノール（200 ml）の混合物を、水素雰囲気下、室温で5時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、3-〔4-（3-エトキシ-3-オキソ-1-プロピル）-3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イルメチル〕安息香酸（2. 41 g，収率33％）を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点101～102℃。

【0164】参考例52
（1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）メタノール（8. 06 g）のトルエン（100

ml）溶液に、0℃で塩化チオニル（4. 35 g）を滴下し、室温で1時間かき混ぜ、続いて、10分間還流した。減圧下、反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：4，容積比）溶出部から1-ベンジル-4-クロロメチル-5-フェニル-1H-ピラゾール（8. 31 g，収率96％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：4.44(2H, s), 5.23(2H, s), 6.99-7.04(2H, m), 7.22-7.36(5H, m), 7.42-7.47(3H, m), 7.72(1H, s)。

参考例53
1-ベンジル-4-クロロメチル-5-フェニル-1H-ピラゾール（8. 31 g）、シアン化カリウム（2. 87 g）およびN，N-ジメチルホルムアミド（100 ml）の混合物を90℃で15時間かき混ぜた後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：2，容積比）溶出部から（1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）アセトニトリル（3. 50 g，収率44％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：3.45(2H, s), 5.21(2H, s), 6.97-7.02(2H, m), 7.19-7.30(5H, m), 7.43-7.50(3H, m), 7.67(1H, s)。

【0165】参考例54
（1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）アセトニトリル（3. 50 g）、4規定水酸化カリウム水溶液（16 ml）およびエタノール（50 ml）の混合物を4時間還流した。反応混合物を1規定塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮し、（1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）酢酸（3. 70 g，収率99％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：3.42(2H, s), 5.22(2H, s), 6.97-7.02(2H, m), 7.22-7.26(5H, m), 7.40-7.44(3H, m), 7.65(1H, s)。

参考例55
（1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）酢酸（3. 70 g）、濃硫酸（0. 5 ml）およびエタノール（200 ml）の混合物を5時間還流した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液により塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：6，容積比）溶出部から（1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル）酢酸エチル（3. 62 g，収率89％）を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.22(3H, t, J=7.2 H

z), 3.38(2H, s), 4.11(2H, q, J=7.2 Hz), 5.21(2H, s), 6.98-7.03(2H, m), 7.21-7.28(5H, m), 7.37-7.44(3H, m), 7.63(1H, s)。

【0166】参考例56

(1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸エチル(3.60g)、5%パラジウム-炭素(7.00g)、ギ酸(40ml)およびエタノール(150ml)の混合物を2時間還流した。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸エチル(2.33g, 収率90%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.23(3H, t, J=7.2 Hz), 3.61(2H, s), 4.15(2H, q, J=7.2 Hz), 7.36-7.64(6H, m)。

参考例57

(1-[2-(4-ベンジルオキシフェニル)エチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)酢酸エチル(800mg)、5%パラジウム-炭素(1.50g)、テトラヒドロフラン(20ml)およびエタノール(30ml)の混合物を、水素雰囲気下、室温で3時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から[1-[2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸エチル(400mg, 収率63%)を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.23(3H, t, J=7.0 Hz), 3.11(2H, t, J=7.2 Hz), 3.57(2H, s), 4.13(2H, q, J=7.0 Hz), 4.29(2H, t, J=7.2 Hz), 5.36(1H, br. s), 6.69-6.74(2H, m), 6.93-6.98(2H, m), 7.26-7.45(4H, m), 7.58-7.62(2H, m)。

【0167】参考例58

1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(3.55g)、ジエチルエーテル(25ml)およびテトラヒドロフラン(25ml)の混合物に、0℃で水素化リチウムアルミニウム(323mg)を加えた後、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を1規定水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。ジエチルエーテル層を水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた結晶をろ過し、[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(2.93g, 収率92%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点100~101℃。

参考例59

[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサ

ゾリルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール(2.82g)、活性二酸化マンガ(6.00g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた。二酸化マンガをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド(2.63g, 収率94%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 2.44(3H, s), 5.00(2H, s), 5.27(2H, s), 7.03(2H, d, J=8.8 Hz), 7.24(2H, d, J=8.8 Hz), 7.40-7.48(3H, m), 7.84(1H, s), 7.97-8.04(3H, m), 9.82(1H, s)。

【0168】参考例60

3,5-ジメチルピラゾール(2.11g)およびテトラヒドロフラン(50ml)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、880mg)を加え、室温で30分かき混ぜた。反応混合物に、4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール(6.28g)を加え、24時間還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から3,5-ジメチル-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール(5.49g, 収率74%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点86~87℃。

【0169】実施例61

3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(11.53g)、臭化ベンジル(18ml)、炭酸カリウム(21.12g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(300ml)の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(13.52g, 収率95%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点71~72℃。

参考例62

1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(58.90g)のテトラヒドロフラン(500ml)溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム(6.64g)を加えた後、室温で30分かき混ぜた。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ過に

より除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から (1 - ベンジル - 3 - ベンジルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (4 5 . 3 0 g , 収率 8 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 7 9 ~ 8 0 °C。

【 0 1 7 0 】 参考例 6 3

(1 - ベンジル - 3 - ベンジルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) メタノール (1 4 . 7 0 g) 、 活性二酸化マンガン (3 0 . 0 0 g) およびテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、1 - ベンジル - 3 - ベンジルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1 3 . 1 0 g , 収率 9 0 %) を得た。テトラヒドロフラン - ヘキサンから再結晶した。融点 8 5 ~ 8 6 °C。

参考例 6 4

1 - ベンジル - 3 - ベンジルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1 2 . 9 0 g) 、 ジエチルホスホノ酢酸エチル (9 . 6 0 m l) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、1 . 9 4 g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、E - 3 - (1 - ベンジル - 3 - ベンジルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロペン酸エチル (1 4 . 5 0 g , 収率 9 1 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 8 8 ~ 8 9 °C。

【 0 1 7 1 】 参考例 6 5

E - 3 - (1 - ベンジル - 3 - ベンジルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロペン酸エチル (1 4 . 3 0 g) 、 5 % パラジウム - 炭素 (2 8 . 0 0 g) 、 エタノール (1 5 0 m l) およびテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 3 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、3 - (1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (9 . 0 1 g , 収率 8 3 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 7 5 ~ 7 6 °C。

参考例 6 6

3 - (1 - ベンジル - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (8 . 7 8 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、1 . 2 8 g) を 0 °C で加えた後、3 0 分間かき混ぜた。反応混合物にヨードエタン (2 . 8 2 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜ

た。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、1 規定塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 5 , 容積比) 溶出部から 3 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (8 . 8 0 g , 収率 9 1 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.48-2.55 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.07 (2H, s), 6.96 (1H, s), 7.13-7.18 (2H, m), 7.26-7.37 (3H, m)。

【 0 1 7 2 】 参考例 6 7

3 - (1 - ベンジル - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (2 1 . 2 0 g) 、 5 % パラジウム - 炭素 (4 0 . 0 0 g) 、 エタノール (2 0 0 m l) およびギ酸 (1 0 0 m l) の混合物を、1 時間還流した。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (1 0 . 7 0 g , 収率 7 2 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.39 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.51-2.59 (2H, m), 2.66-2.74 (2H, m), 4.12 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.24 (2H, q, J=7.0 Hz), 7.18 (1H, s), 9.15 (1H, s)。

参考例 6 8

3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 . 3 2 g) 、 5 % パラジウム - 炭素 (3 . 4 5 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 3 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 . 5 6 g , 収率 8 6 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.4 Hz), 2.44-2.72 (4H, m), 4.03-4.29 (4H, m), 4.96 (2H, s), 6.58-6.68 (2H, m), 6.90-7.03 (3H, m)。

【 0 1 7 3 】 参考例 6 9

1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 1 . 0 0 g) のテトラヒドロフラン (2 0 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (1 . 5 2 g) を加えた後、室温で 1 時間かき混

ぜた。反応混合物に水を加え、沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、[1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (7. 1 1 g, 収率 7 0 %) を得た。テトラヒドロフラン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 8 ~ 1 2 9 °C。

参考例 7 0

[1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (6. 8 4 g)、活性二酸化マンガン (1 4. 0 0 g) およびテトラヒドロフラン (7 0 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (6. 5 0 g, 収率 9 5 %) を得た。テトラヒドロフラン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 8 ~ 1 3 9 °C。

【0 1 7 4】参考例 7 1

E - 3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (6. 6 1 g)、5 % パラジウム - 炭素 (1 3. 0 0 g)、エタノール (1 5 0 m l) およびテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取し、3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (2. 9 8 g, 収率 8 9 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 3 ~ 1 4 4 °C。

【0 1 7 5】参考例 7 2

5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメタノール (9. 4 6 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %, 油性, 2. 4 0 g) を加え 1 5 分間かき混ぜた後、2 - クロロ - 4 - ピリジンカルボン酸メチル (8. 5 8 g) のテトラヒドロフラン溶液 (5 0 m l) を加えた。室温で 1 時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 4 - ピリジンカルボン酸メチル (2 1 9 0 m g, 収率 1 4 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 6 ~ 1 0 7 °C。

参考例 7 3

2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 4 - ピリジンカルボン酸メチル (1. 9 5 g) のテトラヒドロフラン (2 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (2 2 8 m g) を加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物 (1. 9 3 g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 4 - ピリジルメタノール (1. 3 7 g, 収率 7 7 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 0 ~ 1 0 1 °C。

【0 1 7 6】参考例 7 4

2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 4 - ピリジルメタノール (1. 1 9 g) および塩化チオニル (4 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 4 - クロロメチル - 2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ピリジン (6 8 0 m g, 収率 5 4 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 4 ~ 1 0 5 °C。

参考例 7 5

5 - ヒドロキシ - 3 - ピリジンカルボン酸メチル (9. 8 4 g)、4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (1 3. 4 0 g)、炭酸カリウム (8. 9 0 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) の混合物を、8 0 °C で終夜かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 5 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 3 - ピリジンカルボン酸メチル (1 2. 4 2 g, 収率 5 9 %) を淡黄色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 9 ~ 1 2 0 °C。

【0 1 7 7】参考例 7 6

5 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 3 - ピリジンカルボン酸メチル (1 0. 7 0 g) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (1. 0 2 g) を加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物 (8. 9 3 g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、5 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 3 - ピリジルメタノール (8. 9 3 g, 収率 9 1 %) を得

た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 1 1 ～ 1 1 2℃。

参考例 7 7

5-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-3-ピリジルメタノール（1. 3 3 g）および塩化チオニル（4 m l）の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から 3-クロロメチル-5-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ピリジン（9 1 1 m g，収率 6 4 %）を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 9 8 ～ 9 9℃。

【 0 1 7 8 】 参考例 7 8

4-メトキシ-3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンズアルデヒド（3. 23 g）、テトラヒドロフラン（15 m l）およびメタノール（15 m l）の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（0. 378 g）を室温で加え、室温で 30 分かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して 4-メトキシ-3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジルアルコールの結晶を得、テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶して淡黄色板状晶を得た（3. 22 g、99%）。融点 144 ～ 145℃。

参考例 7 9

4-メトキシ-3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジルアルコール（3. 2 2 g）、塩化チオニル（0. 7 3 m l）およびトルエン（5 0 m l）の混合物を 1 時間還流した。反応混合物を濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から 4-（5-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル）-5-メチル-2-フェニルオキサゾール（2. 5 9 g，収率 7 5 %）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 2 9 ～ 1 3 0℃。

【 0 1 7 9 】 参考例 8 0

3-エトキシ-4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンズアルデヒド（3. 3 7 g）、テトラヒドロフラン（5 0 m l）およびメタノール（5 0 m l）の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（3 7 8 m g）を室温でゆっくりと加えた後、3 0 分かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮し、3-エトキシ-4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジル

アルコール（3. 2 8 g，収率 9 7 %）を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 0 ～ 1 3 1℃。

参考例 8 1

3-エトキシ-4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジルアルコール（3. 0 5 g）、テトラヒドロフラン（2 5 m l）およびトルエン（5 0 m l）の混合物に、塩化チオニル（0. 7 3 m l）を室温でゆっくりと加えた後、8 0℃で 3 0 分かき混ぜた。冷却後、反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮し、4-（4-クロロメチル-2-エトキシフェノキシメチル）-5-メチル-2-フェニルオキサゾール（2. 9 4 g，収率 9 1 %）を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 8 ～ 1 3 9℃。

【 0 1 8 0 】 参考例 8 2

3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボン酸メチル（5. 0 1 g）の N，N-ジメチルホルムアミド（7 0 m l）溶液に、0℃で水素化ナトリウム（6 0 %，油性，1. 4 0 g）を加え 1 5 分かき混ぜた後、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール（7. 2 6 g）を加えた。6 0℃で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から 3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル（7. 9 6 g，収率 7 2 %）を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 3 ～ 1 2 4℃。

参考例 8 3

3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル（7. 8 6 g）のテトラヒドロフラン（1 5 0 m l）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（1. 0 M テトラヒドロフラン溶液，6 0 m l）を 0℃でゆっくりと加えた後、室温で 3 0 分かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮し、3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-5-イソオキサゾリルメタノール（5. 9 3 g，収率 8 6 %）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 9 9 ～ 1 0 0℃。

【 0 1 8 1 】 参考例 8 4

3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-5-イソオキサゾリルメタノール（2. 8 6 g）のトルエン（5 0 m l）溶液に、塩化チオニル（0. 8 0 m l）を室温でゆっくりと加えた後、還流

下、30分間かき混ぜた。冷却後、反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、5-クロロメチルー3-(5-メチルー2-フェニルー4-オキサゾリルメトキシ)イソオキサゾール(2.70g, 収率89%)を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点105~106℃。

参考例 8 5

4-[2-[1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]エトキシ]ベンズアルデヒド(4.90g)、メタノール(20ml)およびテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(620mg)を加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加え、得られた無色結晶をろ取し、4-[2-[1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]エトキシ]ベンジルアルコール(4.53g, 収率92%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点142~143℃。

【0182】参考例 8 6

3-[2-[1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]エトキシ]ベンズアルデヒド(5.00g)、メタノール(30ml)およびテトラヒドロフラン(30ml)の混合物に、0℃で水素化ホウ素ナトリウム(600mg)を加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を加え、得られた無色結晶をろ取し、3-[2-[1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]エトキシ]ベンジルアルコール(4.80g, 収率95%)を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点133~134℃。

参考例 8 7

4-[2-[1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]エトキシ]ベンジルアルコール(3.80g)のトルエン(40ml)溶液に、塩化チオニル(1ml)を室温でゆっくりと加えた後、90℃で30分間かき混ぜた。冷却後、反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、2-[2-(4-クロロメチルフェノキシ)エチル]-1(2H)-フタラジノン(3.62g, 収率95%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃)δ: 4.37-4.47(2H, m), 4.54(2H, s), 4.60-4.70(2H, m), 6.86-6.96(2H, m), 7.24-7.34(2H, m), 7.66-7.86(3H, m), 8.19(1H, s), 8.40-8.48(1H, m)。

【0183】参考例 8 8

3-[2-[1-オキソ-2(1H)-フタラジニル]エトキシ]ベンジルアルコール(4.59g)のトルエン(30ml)溶液に、塩化チオニル(1.3ml)を室温でゆっくりと加えた後、90℃で30分間かき混ぜた。冷却後、反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、2-[2-(3-クロロ

メチルフェノキシ)エチル]-1(2H)-フタラジノン(4.39g, 収率95%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃)δ: 4.40-4.48(2H, m), 4.51(2H, s), 4.62-4.70(2H, m), 6.84-7.00(3H, m), 7.18-7.26(1H, m), 7.64-7.88(3H, m), 8.19(1H, s), 8.40-8.50(1H, m)。

参考例 8 9

5-メチルー2-フェニルー4-オキサゾリルメタノール(8.51g)のテトラヒドロフラン(100ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%, 油性, 1.80g)を加え、室温で15分間かき混ぜた後、6-クロロ-2-ピリジンカルボン酸メチル(7.72g)のテトラヒドロフラン(75ml)溶液を加えた。40℃で5時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、6-(5-メチルー2-フェニルー4-オキサゾリルメトキシ)-2-ピリジンカルボン酸メチル(7.41g, 収率51%)を黄色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点97~98℃。

【0184】参考例 9 0

6-(5-メチルー2-フェニルー4-オキサゾリルメトキシ)-2-ピリジンカルボン酸メチル(6.49g)のテトラヒドロフラン(60ml)溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム(759mg)を加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物(6.44g)を加え、室温で30分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物および塩化チオニル(20ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチルーヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から2-クロロメチルー6-(5-メチルー2-フェニルー4-オキサゾリルメトキシ)ピリジン(2.74g, 収率44%)を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点85~86℃。

参考例 9 1

2-フェニルー5-ピリジンカルボン酸メチル(14.00g)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム(2.43g)を加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物(22.50g)を加え、室温で30分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、2-フェニルー5-ピリジルメタノール(11.63g, 収率96%)を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl₃)δ: 1.91(1H, br. s), 4.78(2H, d, J=5.6 Hz), 7.34-7.54(3H, m), 7.70-7.84(2H, m), 7.9

3-8.04(2H, m), 8.64-8.71(1H, m)。

【0185】参考例92
2-フェニル-5-ピリジルメタノール(11.60g)のトルエン溶液(100ml)に、塩化チオニル(10ml)を室温でゆっくりと加えた後、100℃で1時間かき混ぜた。冷却後、反応混合物を飽和重曹水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、5-クロロメチル-2-フェニルピリジン(11.49g, 収率89%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点95~96℃。

参考例93
2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメタノール(10.80g)、2-クロロ-4-ピリジンカルボン酸メチル(10.30g)、テトラヒドロフラン(100ml)およびN,N-ジメチルホルムアミド溶液(100ml)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(60%, 油性, 2.88g)を加え、室温で2時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-4-ピリジンカルボン酸エチル(2.86g, 収率15%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点80~81℃。

【0186】参考例94
2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-4-ピリジンカルボン酸エチル(2.63g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム(304mg)を加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物(2.58g)を加え、室温で30分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物、塩化チオニル(10ml)およびトルエン(5ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から4-クロロメチル-2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]ピリジン(1020mg, 収率42%)を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点107~108℃。

参考例95
5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメタノール(8.77g)、2-クロロ-4-ピリジンカルボン酸メチル(8.24g)およびN,N-ジメチ

ルホルムアミド(150ml)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(60%, 油性, 2.00g)を加え室温で3時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン溶出部から2-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)-4-ピリジンカルボン酸メチル(2.78g, 収率18%)を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点157~158℃。

【0187】参考例96
2-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)-4-ピリジンカルボン酸メチル(3.97g)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、0℃で水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0Mテトラヒドロフラン溶液, 30ml)を加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物(12.2g)を加え、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、2-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)-4-ピリジルメタノール(3.12g, 収率86%)を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点143~144℃。

参考例97
2-(5-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イルメトキシ)-4-ピリジルメタノール(2.90g)および塩化チオニル(10ml)の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン溶出部から5-クロロ-2-(4-クロロメチル-2-ピリジルオキシメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン(2.63g, 収率85%)を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点118~119℃。

【0188】参考例98
5-ヒドロキシ-3-ピリジンカルボン酸メチル(10.00g)およびN-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド(24.00g)のテトラヒドロフラン(200ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%, 油性, 2.88g)を加え、室温で1時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:4, 容積比)溶出部から5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3-ピリジンカルボン酸メチ

10

20

30

40

50

ル (1 8 . 0 6 g , 収率 9 7 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 4.01(3H, s), 8.23(1H, dd, J=1.4, 2.6 Hz), 8.77(1H, d, J=2.6 Hz), 9.26(1H, d, J=1.4 Hz)。

実施例 9 9

5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-3-ピリジンカルボン酸メチル (1 8 . 0 0 g) 、フェニルホウ酸 (7 . 8 8 g) 、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (3 . 0 1 g) 、炭酸ナトリウム (1 3 . 5 1 g) 、エタノール (8 0 m l) 、水 (8 0 m l) およびトルエン (5 0 0 m l) の混合物を、アルゴン雰囲気下、終夜還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から 5-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル (8 . 6 3 g , 収率 6 0 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.44(3H, t, J=6.8 Hz), 4.46(2H, q, J=6.8 Hz), 7.42-7.70(5H, m), 8.44-8.56(1H, m), 9.00(1H, d, J=2.2 Hz), 9.20(1H, d, J=1.8 Hz)。

【 0 1 8 9 】 参考例 1 0 0

5-フェニル-3-ピリジンカルボン酸エチル (8 . 6 0 g) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (1 . 4 5 g) を加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (1 3 . 4 0 g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、5-フェニル-3-ピリジルメタノール (4 . 8 2 g , 収率 6 9 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 7 1 ~ 7 2℃。

参考例 1 0 1

5-フェニル-3-ピリジルメタノール (4 . 5 0 g) および塩化チオニル (5 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン溶出部から 3-クロロメチル-5-フェニルピリジン (4 . 2 8 g , 収率 8 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 7 5 ~ 7 6℃。

【 0 1 9 0 】 参考例 1 0 2

3-ヒドロキシイソオキサゾール-5-カルボン酸メチル (5 . 0 1 g) 、塩酸 2-クロロメチルキノリン (8 . 9 9 g) 、炭酸カリウム (1 4 . 5 0 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) の混合物を 6 0℃で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物を

シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン溶出部から 3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル (7 . 7 8 g , 収率 7 8 %) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 3 ~ 1 3 4℃。

参考例 1 0 3

3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾールカルボン酸メチル (7 . 3 9 g) のテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) 溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム (1 . 0 M テトラヒドロフラン溶液, 6 0 m l) を 0℃でゆっくりと加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮し、3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメタノール (4 . 9 5 g , 収率 7 4 %) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 1 ~ 1 1 2℃。

【 0 1 9 1 】 参考例 1 0 4

3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメタノール (1 . 5 4 g) および塩化チオニル (5 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下、濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮し、2-(5-クロロメチル-3-イソオキサゾリルオキシメチル)キノリン (1 . 6 1 g , 収率 9 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 6 ~ 1 2 7℃。

参考例 1 0 5

5-クロロ-2-フェニルピリジン (4 . 7 0 g) のテトラヒドロフラン (5 0 m l) 溶液に、窒素雰囲気下、t-ブチルリチウム (1 . 7 M ペンタン溶液, 1 5 m l) を - 7 8℃でゆっくりと加えた後、1 時間かき混ぜた。その中に、N, N-ジメチルホルムアミド (2 . 3 m l) をゆっくりと加えた後、室温まで昇温しながら 1 時間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸を注ぎ室温で 3 0 分間かき混ぜた後、飽和重曹水により水層を中性にし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物、テトラヒドロフラン (5 0 m l) およびメタノール (5 0 m l) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (9 4 6 m g) を室温でゆっくりと加えた後、1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 6 , 容積比) 溶出部から 3-クロロ-6-フェニル-2-ピリジルメタノール (2 . 3 5 g , 収率 4 3 %) を淡黄色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 6 9 ~ 7 0℃。

【 0 1 9 2 】 参考例 1 0 6

3-クロロ-6-フェニル-2-ピリジルメタノール (2. 20 g)、5%パラジウム-炭素 (1. 10 g)、トリエチルアミン (1. 4 ml)、メタノール (20 ml) およびテトラヒドロフラン (20 ml) の混合物を水素雰囲気下、室温で1時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から6-フェニル-2-ピリジルメタノール (1. 76 g, 収率95%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 4.20 (1H, t, J=3.8 Hz), 4.82 (2H, d, J=3.8 Hz), 7.16 (1H, dd, J=0.8, 7.6 Hz), 7.38-7.54 (3H, m), 7.64 (1H, dd, J=0.8, 7.6 Hz), 7.76 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.99-8.05 (2H, m)。

参考例 107

3-クロロ-6-フェニル-2-ピリジルメタノール (2. 20 g) および塩化チオニル (15 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下、濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、3-クロロ-2-クロロメチル-5-フェニルピリジン (2. 25 g, 収率94%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点74~75℃。

【0193】参考例 108

6-フェニル-2-ピリジルメタノール (1. 76 g) および塩化チオニル (10 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下、濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 5, 容積比) 溶出部から2-クロロメチル-5-フェニルピリジン (1. 91 g, 収率99%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 4.75 (2H, s), 7.36-7.52 (4H, m), 7.64 (1H, dd, J=1.0, 7.6 Hz), 7.77 (1H, t, J=7.6 Hz), 7.96-8.02 (2H, m)。

参考例 109

2-フェニル-4-チアゾリルメタノール (6. 69 g) および6-クロロ-3-ピリジンカルボン酸メチル (6. 01 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%, 油性, 1. 40 g) を加え30分間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (1. 33 g) を加えた後、室温で10分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (11. 3 g) を加え、室温で30分間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した

後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン溶出部から2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) -5-ピリジルメタノール (5. 81 g, 収率56%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点134~135℃。

【0194】参考例 110

2-キノリルメタノール (6. 29 g) および6-クロロ-3-ピリジンカルボン酸メチル (6. 78 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%, 油性, 1. 58 g) を加え1時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物のテトラヒドロフラン (150 ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (1. 50 g) を加えた後、室温で10分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (12. 7 g) を加え、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から2- (2-キノリルメトキシ) -5-ピリジルメタノール (5. 31 g, 収率50%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点124~125℃。

参考例 111

2- (2-キノリルメトキシ) -5-ピリジルメタノール (2. 66 g) および塩化チオニル (10 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下、濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から2- (5-クロロメチル-2-ピリジロキシメチル) キノリン (2. 50 g, 収率88%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点118~119℃。

【0195】参考例 112

2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) -5-ピリジルメタノール (2. 98 g) および塩化チオニル (15 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下、濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から5-クロロメチル-2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ピリジン (2. 40 g, 収率76%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点117~118℃。

参考例 113

3-メチル-1- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール

10

20

30

40

50

ー 4 - イルメタノール (3 . 0 0 g) 、 塩化チオニル (2 . 5 m l) およびトルエン (5 0 m l) の混合物を 7 0 ° C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下、濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮し、4 - クロロメチルー 3 - メチルー 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール (3 . 1 0 g , 収率 9 4 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 2.44 (3 H , s) , 4.58 (2 H , s) , 7.46-7.60 (1 H , m) , 8.18-8.42 (2 H , m) , 8.50-8.60 (1 H , m) , 9.43 (1 H , s) 。

【 0 1 9 6 】 参考例 1 1 4
2 - メチルー 5 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ピリジン (1 8 . 0 4 g) 、 3 - クロロ過安息香酸 (1 8 . 8 5 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物の無水酢酸 (1 0 0 m l) 溶液を、 1 3 0 ° C に加熱した無水酢酸 (2 0 0 m l) の中にゆっくりと加え、 2 時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から酢酸 [5 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) - 2 - ピリジルメチル] (1 8 . 0 9 g , 収率 8 3 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 2.13 (3 H , s) , 2.45 (3 H , s) , 5.05 (2 H , s) , 5.16 (2 H , s) , 7.26-7.50 (5 H , m) , 7.94-8.05 (2 H , m) , 8.38-8.43 (1 H , m) 。

参考例 1 1 5
酢酸 [5 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) - 2 - ピリジルメチル] (1 8 . 0 0 g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (7 5 m l) 、 およびメタノール (1 0 0 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 5 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) - 2 - ピリジルメタノール (1 4 . 2 9 g , 収率 9 1 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 2 5 ~ 1 2 6 ° C 。

【 0 1 9 7 】 参考例 1 1 6
2 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ピリジン - 5 - カルボアルデヒド (1 3 . 0 g) のテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) - メタノール (1 0 m l) 溶液に、 0 ° C で水素化ホウ素ナトリウム (8 3 5 m g) を徐々に加えた。 3 0 分間かき混ぜた後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃

縮して、 2 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ピリジン - 5 - メタノールの結晶を得た。アセトン - イソプロピルエーテルから再結晶し、無色プリズム晶 (1 2 . 4 g , 収率 9 5 %) を得た。融点 1 2 1 ~ 1 2 2 ° C 。

参考例 1 1 7
2 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ピリジン - 5 - メタノール (1 2 . 2 g) とトルエン (2 0 0 m l) の混合物に、塩化チオニル (5 . 3 9 g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に氷水を加え、飽和重曹水で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から、 5 - クロロメチルー 2 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ピリジン (1 1 . 7 g , 収率 9 0 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶を得た。融点 8 6 ~ 8 7 ° C 。

【 0 1 9 8 】 参考例 1 1 8
6 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチルー 4 - オキサゾリルメトキシ] ニコチンアルデヒド (3 . 1 0 g) 、 テトラヒドロフラン (5 0 m l) およびエタノール (5 0 m l) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (4 1 0 m g) を室温に加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、 6 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチルー 4 - オキサゾリルメトキシ] - 3 - ピリジルメタノール (2 . 8 6 g , 収率 9 2 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 2 0 ~ 1 2 1 ° C 。

参考例 1 1 9
2 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチルー 4 - オキサゾリルメトキシ] - 5 - ピリジルメタノール (1 . 8 7 g) および塩化チオニル (1 5 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を減圧下、濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から 5 - クロロメチルー 2 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチルー 4 - オキサゾリルメトキシ] ピリジン (1 . 4 1 g , 収率 7 1 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 9 5 ~ 9 6 ° C 。

【 0 1 9 9 】 参考例 1 2 0
1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 5 . 1 g) のテトラヒドロフラン (3 0 0 m

1) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (1. 33 g) を加えた後、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物 (12. 26 g) およびヘキサン (100 ml) を加え、室温で1時間かき混ぜた。沈殿物をろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、1- (4-ベンジルオキシベンジル) -3- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-4-イルメタノール (12. 9 g, 収率95%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点112~113℃。

参考例 1 2 1

1- (4-ベンジルオキシベンジル) -3- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-4-イルメタノール (11. 7 g)、活性二酸化マンガンを (20. 0 g) およびテトラヒドロフラン (150 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、1- (4-ベンジルオキシベンジル) -3- (4-フルオロフェニル) -1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (10. 9 g, 収率94%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点97~98℃。

【0200】参考例 1 2 2

5-ヒドロキシ-2-メチルピリジン (8. 46 g)、4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (15. 20 g)、炭酸カリウム (15. 98 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) の混合物を80℃で3時間かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン (1: 1, 容積比) 溶出部から2-メチル-5- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ピリジン (19. 68 g, 収率96%) を淡黄色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点103~104℃。

実施例 1 2 3

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (2. 02 g)、1, 2-ジブロモエタン (20 ml)、炭酸カリウム (1. 68 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (20 ml) の混合物を90℃で24時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1: 4, 容積比) 溶出部から、3- [1- [4- (2-ブロモエトキシ) ベンジル] -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (1530 mg, 収率58%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.19(3H, t, J=7.0 Hz), 2.46-2.58(2H, m), 2.88

-3.00(2H, m), 3.59-3.70(2H, m), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.24-4.35(2H, m), 5.24(2H, s), 6.84-6.94(2H, m), 7.16-7.52(6H, m), 7.58-7.68(2H, m)。

【0201】参考例 1 2 4

t-ブトキシカリウム (13. 5 g) およびジメトキシエタン (60 ml) の混合物に、p-トルエンスルホンメチルイソシアニド (12. 3 g) のジメトキシエタン (60 ml) 溶液を-78℃で加え、5分間かき混ぜた後、1-ベンジル-5-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (13. 0 g) のジメトキシエタン (60 ml) 溶液を加えた。そのままの温度で1時間かき混ぜた後、昇温しながら1時間かき混ぜた。そこに、メタノール (180 ml) を加え、1時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1: 2, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、4規定水酸化ナトリウム水溶液 (100 ml)、テトラヒドロフラン (100 ml) およびエタノール (100 ml) の混合物を3日間還流した。冷却後、希塩酸により中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物、ヨウ化エチル (6. 5 ml)、炭酸カリウム (14. 9 g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (150 ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1: 2, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、5%パラジウム-炭素 (30. 0 g)、ギ酸 (80 ml) およびエタノール (160 ml) の混合物を1時間還流した。冷却後、ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1: 1, 容積比) 溶出部から3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル (4. 65 g, 収率34%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.23(3H, t, J=7.0 Hz), 3.61(2H, s), 4.14(2H, q, J=7.0 Hz), 7.32-7.47(3H, m), 7.51-7.59(3H, m), 11.38(1H, br. s)。

参考例 1 2 5

1- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1. 56 g) のテトラヒドロフラン (70 ml) 溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム (300 mg) を徐々に加

50

え、2 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物 (3 . 4 0 g) を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン (2 : 3 , 容積比) 溶出部から [2 - (5 - メチル- 2 - フェニル- 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル- 1 H - ピラゾール- 4 - イル] メタノール (1 . 2 7 g , 収率 8 9 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.60 (1H, t, J=5.5Hz), 2.48 (3H, s), 4.68 (2H, d, J=5.5 Hz), 5.26 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.82 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.25-7.5 (7H, m), 7.56 (1H, d, J=8.5, 2 Hz), 7.7-7.8 (2H, m), 7.95-8.05 (1H, m), 8.15 (1H, d, J=2Hz)。

【 0 2 0 2 】 参考例 1 2 6

[2 - (5 - メチル- 2 - フェニル- 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル- 1 H - ピラゾール- 4 - イル] メタノール (1 . 2 5 g) 、活性二酸化マンガン (3 . 0 0 g) および酢酸エチル (8 0 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ別した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 1 - [2 - (5 - メチル- 2 - フェニル- 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル- 1 H - ピラゾール- 4 - カルボアルデヒド (1 . 2 0 g , 収率 9 6 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s), 5.30 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.85 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.4-7.6 (7H, m), 7.59 (1H, dd, J=8.5, 2.5 Hz), 7.65-7.8 (2H, m), 7.97 (1H, s), 8.0-8.05 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=2 Hz), 9.93 (1H, s)。

参考例 1 2 7

t - ブトキシカリウム (3 . 3 7 g) およびジメトキシエタン (1 5 m l) の混合物に、p - トルエンスルホンメチルイソシアニド (3 . 0 8 g) のジメトキシエタン (1 5 m l) 溶液を - 7 8 °C で加え、5 分間かき混ぜた後、1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール- 4 - カルボアルデヒド (5 . 8 0 g) のジメトキシエタン (3 0 m l) 溶液を加えた。そのままの温度で 1 時間かき混ぜた後、昇温しながら 1 時間かき混ぜた。そこに、メタノール (4 5 m l) を加え、1 時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール- 4 - イルアセトニトリル (4 . 5 2 g , 収率 7 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 8 6 ~ 8 7 °C。

【 0 2 0 3 】 参考例 1 2 8

1 - (4 - フェノキシベンジル) - 3 - (4 - フェノキシベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール- 4 - カルボン酸エチル (2 1 . 5 0 g) 、5 % パラジウム-炭素 (1 0 . 4 3 g) およびテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、終夜かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、3 - ヒドロキシ- 1 - (4 - フェノキシベンジル) - 1 H - ピラゾール- 4 - カルボン酸エチル (1 3 . 3 5 g , 収率 9 6 %) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 7 ~ 1 1 8 °C。

参考例 1 2 9

1 - [2 - (5 - メチル- 2 - フェニル- 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 4 - フェニルピロール- 3 - カルボン酸メチル (1 . 3 0 g) のテトラヒドロフラン (4 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (2 0 5 m g) を徐々に加え、3 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物 (2 . 8 0 g) を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3 : 2 , 容積比) 溶出部から [1 - [2 - (5 - メチル- 2 - フェニル- 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 4 - フェニル- 3 - ピロリル] メタノール (1 . 1 5 g , 収率 9 4 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s), 4.63 (2H, br s), 4.98 (2H, s), 5.30 (2H, s), 6.7-6.85 (2H, m), 7.2-7.55 (10H, m), 7.95-8.1 (3H, m)。

【 0 2 0 4 】 参考例 1 3 0

[1 - [2 - (5 - メチル- 2 - フェニル- 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 4 - フェニル- 3 - ピロリル] メタノール (1 . 1 5 g) 、活性二酸化マンガン (2 . 3 0 g) および酢酸エチル (8 0 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。二酸化マンガンをろ別した後、ろ液を濃縮して 1 - [2 - (5 - メチル- 2 - フェニル- 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 4 - フェニルピロール- 3 - カルボアルデヒド (1 . 0 6 g , 収率 9 3 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.48 (3H, s), 5.04 (2H, s), 5.31 (2H, s), 6.75 (1H, d, J=2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.25-7.5 (10H, m), 7.95-8.15 (3H, m), 9.86 (1H, s)。

参考例 1 3 1

(E) - 3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - フェニル- 1 H - ピラゾール- 4 - イル] プロペン酸エチル (1 2 . 1 3 g) 、5 % パラジウム-炭素 (1 0 . 2 2 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、5 時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - フェニル-

1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (9. 5 2 g, 収率 9 8 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.19(3H, t, J=7.2 Hz), 2.48-2.58(2H, m), 2.88-3.00(2H, m), 4.08(2H, q, J=7.2 Hz), 5.19(2H, s), 6.62-6.74(2H, m), 6.98-7.10(2H, m), 7.18-7.45(4H, m), 7.56-7.66(2H, m)。

【0 2 0 5】参考例 1 3 2 (E)-3-[1-(4-ベンジルオキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-1 H-ピラゾール-4-イル] プロペン酸エチル (1 0. 0 g)、5 %パラジウム-炭素 (2 0. 0 g)、エタノール (1 0 0 m l) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、1 時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、3-[3-(4-フルオロフェニル)-1-(4-ヒドロキシベンジル)-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (7. 1 5 g, 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.19(3H, t, J=7.2 Hz), 2.52(2H, t, J=7.6 Hz), 2.90(2H, t, J=7.6 Hz), 4.08(2H, q, J=7.2 Hz), 5.15(2H, s), 6.57(2H, d, J=8.4 Hz), 6.97(2H, d, J=8.4 Hz), 7.07(2H, t, J=8.8 Hz), 7.24(1H, s), 7.56(2H, dd, J=5.4, 8.8 Hz), 7.59(1H, s)。

参考例 1 3 3 酢酸 5-フェニル-2-ピリジルメチル (3. 6 8 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 0 m l)、テトラヒドロフラン (3 0 m l) およびメタノール (3 0 0 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、5-フェニル-2-ピリジメタノール (2. 8 4 g, 収率 9 5 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 8 6 ~ 8 7 °C。

【0 2 0 6】参考例 1 3 4 5-フェニル-2-ピリジメタノール (1. 9 8 g)、塩化チオニル (1. 6 m l) およびトルエン (3 0 m l) の混合物を 7 0 °C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物、4-ヒドロキシベンジルアルコール (1. 3 7 g)、炭酸カリウム (3. 1 8 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物を、8 0 °C で終夜かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 4-(5-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジルアルコール (2. 6 9 g, 収率 8 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 9 ~ 1 6 0 °C。

参考例 1 3 5 4-(2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンズアルデヒド (2. 6 5 g) およびメタノール (5 0 m l) の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム (0. 3 6 g) を氷冷下に加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸と水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮し、4-(2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルアルコール (2. 4 3 g, 収率 9 1 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 1 ~ 1 4 2 °C。

【0 2 0 7】参考例 1 3 6 4-(2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルアルコール (2. 3 9 g)、塩化チオニル (0. 6 9 m l) およびトルエン (5 0 m l) の混合物を 4 0 °C で終夜かき混ぜた後、反応混合物を濃縮した。飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-2-フェニルオキサゾール (2. 3 4 g, 収率 9 2 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 9 ~ 1 3 0 °C。

参考例 1 3 7 3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-1-(4-フェノキシベンジル)-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸メチル (4. 0 0 g) のテトラヒドロフラン (3 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (3 2 0 m g) を徐々に加え、2 時間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物 (2. 9 5 g) を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から [3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-1-(4-フェノキシベンジル)-1 H-ピラゾール-4-イル] メタノール (3. 5 6 g, 収率 9 7 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 3 ~ 1 0 4 °C。

【0 2 0 8】参考例 1 3 8 [3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-1-(4-フェノキシベンジル)-1 H-ピラゾール-4-イル] メタノール (2. 8 5 g)、活性二酸化マンガンを (8. 4 2 g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ別した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-1-(4-フェノキシベンジル)-1 H-ピラゾール-

4-カルボアルデヒド（2.61g、収率92％）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点129～130℃。

参考例 1 3 9

4-（2-ブロモエトキシ）ベンズアルデヒド（4.97g）、1（2H）-フタラジノン（3.27g）、炭酸カリウム（6.20g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（50ml）の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。冷却後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮し、4-〔2-〔1-オキソ-2（1H）-フタラジニル〕エトキシ〕ベンズアルデヒド（5.36g、収率84％）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点126～127℃。

【0209】参考例 1 4 0

3-（2-ブロモエトキシ）ベンズアルデヒド（6.00g）、1（2H）-フタラジノン（4.21g）、炭酸カリウム（7.24g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（40ml）の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。冷却後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮し、3-〔2-〔1-オキソ-2（1H）-フタラジニル〕エトキシ〕ベンズアルデヒド（6.94g、収率90％）を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点110～111℃。

参考例 1 4 1

3-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（7.59g）、2-クロロピリジン（5ml）、水素化ナトリウム（60％、油性、2.32g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（150ml）の混合物を180℃で終夜かき混ぜた後、反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：9、容積比）溶出部から3-メチル-1-（2-ピリジル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（8.31g、収率73％）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点79～80℃。

【0210】参考例 1 4 2

4-（2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ）ベンズアルデヒド（6.35g）、テトラヒドロフラン（30ml）およびメタノール（20ml）の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（0.45g）を氷冷下に加え、室温で30間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸と水を加え、混合物を酸性にし、析出した固体をろ取し、風乾して4-（2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ）ベンジルアルコールの結晶を得た（5.76g、90％）。酢酸エチルーヘキサンで再結

晶することで無色針状晶を得た。融点145～146℃。

参考例 1 4 3

4-（2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ）ベンジルアルコール（4.35g）、テトラヒドロフラン（50ml）およびトルエン（50ml）の混合物に、塩化チオニル（1.5ml）のトルエン（5ml）溶液を氷冷下に加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して4-（4-クロロメチルフェノキシメチル）-2-フェニルチアゾールの無色結晶を得た（4.10g、89％）。融点98～99℃。

【0211】参考例 1 4 4

4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルチアゾール（5.40g）、4-ヒドロキシベンズアルデヒド（2.91g）、無水炭酸カリウム（4.95g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（50ml）の混合物を80℃で3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した固体をろ取し、風乾して4-（5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ）ベンズアルデヒドの結晶を得た（6.85g、93％）。酢酸エチルーヘキサンで再結晶することで無色プリズム晶を得た。融点118～119℃。

参考例 1 4 5

4-（5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ）ベンズアルデヒド（6.00g）、テトラヒドロフラン（30ml）およびメタノール（20mL）の混合物に、水素化ホウ素ナトリウム（0.38g）を氷冷下に加え、室温で30間かき混ぜた。反応混合物に希塩酸と水を加え、混合物を酸性にし、析出した固体をろ取し、風乾して4-（5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ）ベンジルアルコールの結晶を得た（5.68g、94％）。酢酸エチルーヘキサンで再結晶することで無色プリズム晶を得た。融点94～95℃。

【0212】参考例 1 4 6

4-（5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ）ベンジルアルコール（4.50g）、テトラヒドロフラン（50mL）およびトルエン（50mL）の混合物に、塩化チオニル（1.5mL）のトルエン（5mL）溶液を氷冷下に加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮して4-（4-クロロメチルフェノキシメチル）-5-メチル-2-フェニルチアゾールの無色結晶を得た（4.50g、94％）。融点100～101℃。

参考例 1 4 7

4-クロロメチル-2-フェニルチアゾール（8.60g）、酢酸ナトリウム（10.1g）およびN,N-ジメチルホルムアミド（80ml）の混合物を80℃で6時間かき混ぜた。冷却後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾

燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 0 m l) およびメタノール (5 0 m l) の混合物を室温で 5 分間かき混ぜた後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 2 - フェニルー 4 - チアゾリルメタノール (7 . 0 5 g, 収率 9 0 %) を無色結晶として得た。ヘキサンから再結晶した。融点 7 1 ~ 7 2 °C。

【 0 2 1 3 】 参考例 1 4 8
塩酸 2 - クロロメチルキノリン (2 1 . 4 g)、酢酸ナトリウム (3 2 . 8 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (2 0 0 m l) の混合物を 6 0 °C で終夜かき混ぜた。冷却後、反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 0 m l)、テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) およびメタノール (1 0 0 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 2 - キノリルメタノール (1 4 . 0 g, 収率 8 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 6 8 ~ 6 9 °C。

参考例 1 4 9
5 - ヒドロキシー 2 - メチルピリジン (1 2 . 4 5 g) および N - フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (4 0 . 8 0 g) のテトラヒドロフラン (5 0 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %, 油性, 5 . 0 1 g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部からトリフルオロメタンスルホン酸 2 - メチルー 5 - ピリジル (2 3 . 1 0 g, 収率 8 4 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.61 (3H, s), 7.27 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.52 (1H, dd, J=2.8, 8.4 Hz), 8.47 (1H, d, J=2.8 Hz)。

【 0 2 1 4 】 実施例 1 5 0
トリフルオロメタンスルホン酸 2 - メチルー 5 - ピリジル (2 3 . 0 0 g)、フェニルホウ酸 (1 1 . 8 3 g)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (5 . 0 0 g)、炭酸ナトリウム (2 2 . 4 3 g)、エタノール (1 0 0 m l)、水 (1 0 0 m l) およびトルエン (5 0 0 m l) の混合物を、アルゴン雰囲気下、終夜還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M

g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から 2 - メチルー 5 - フェニルピリジン (1 5 . 2 4 g, 収率 9 4 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2.61 (3H, s), 7.23 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.32-7.63 (5H, m), 7.78 (1H, dd, J=2.6, 8.0 Hz), 8.73 (1H, d, J=2.6 Hz)。

参考例 1 5 1
2 - メチルー 5 - フェニルピリジン (3 . 0 0 g)、3 - クロロ過安息香酸 (4 . 7 9 g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン溶出部から、無色油状物を得た。得られた無色油状物の無水酢酸 (5 0 m l) 溶液を、1 3 0 °C に加熱した無水酢酸 (5 0 m l) の中にゆっくりと加え、2 時間かき混ぜた後、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から酢酸 5 - フェニルー 2 - ピリジルメチル (3 . 6 8 g, 収率 9 2 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 7 1 ~ 7 2 °C。

【 0 2 1 5 】 参考例 1 5 2
t - ブトキシカリウム (1 1 . 2 g) およびジメトキシエタン (5 0 m l) の混合物に、p - トルエンシルホニルメチルイソシアニド (1 0 . 3 g) のジメトキシエタン (5 0 m l) 溶液を - 7 8 °C で加え、5 分間かき混ぜた後、1 - ベンジルー 3 - ベンジルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1 4 , 6 g) のジメトキシエタン (5 0 m l) 溶液を加えた。そのままの温度で 1 時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら 1 時間かき混ぜた。そこに、メタノール (1 5 0 m l) を加え、1 時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 1 - ベンジルー 3 - ベンジルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアセトニトリル (1 3 . 1 g, 収率 8 6 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.42 (2H, s), 5.11 (2H, s), 5.24 (2H, s), 7.18-7.24 (3H, m), 7.27-7.47 (8H, m)。

参考例 1 5 3
1 - ベンジルー 3 - ベンジルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアセトニトリル (1 3 . 0 g)、4 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 0 m l)、テトラヒドロフラン (1 0 0 m l) およびエタノール (1 0 0 m l) の混合物を 3 日間還流した。冷却後、希塩酸により中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物、ヨウ

化エチル（5. 2 m l）、炭酸カリウム（11. 9 g）およびN, N-ジメチルホルムアミド（100 m l）の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：2，容積比）溶出部から1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（14. 9 g，収率99%）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.22(3H, t, J=7.2 Hz), 3.39(2 H, s), 4.12(2H, q, J=7.2 Hz), 5.12(2H, s), 5.24(2 H, s), 7.17-7.26(3H, m), 7.28-7.49(8H, m)。

【0216】参考例154
1-ベンジル-3-ベンジルオキシ-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（14. 9 g）、5%パラジウム-炭素（15. 0 g）、テトラヒドロフラン（150 m l）およびエタノール（150 m l）の混合物を水素雰囲気下、2時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮し、1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（9. 76 g，収率88%）を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点156~157℃。

参考例155
1-ベンジル-3-ヒドロキシ-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（7. 81 g）のN, N-ジメチルホルムアミド（100 m l）溶液に、0℃で水素化ナトリウム（60%、油性、1. 20 g）を加え、室温で15分間かき混ぜた。そこに、ヨウ化エチル（2. 40 m l）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：3，容積比）溶出部から1-ベンジル-3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（7. 52 g，収率87%）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.25(3H, t, J=7.0 Hz), 1.35(3H, t, J=7.0 Hz), 3.36(2H, s), 4.14(2H, q, J=7.0 Hz), 4.23(2H, q, J=7.0 Hz), 5.10(2H, s), 7.16-7.38(6H, m)。

【0217】参考例156
1-ベンジル-3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（7. 50 g）、5%パラジウム-炭素（15. 0 g）、ギ酸（50 m l）およびエタノール（100 m l）の混合物を1時間還流した。冷却後、ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：1，容積比）溶出部か

ら3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（2. 79 g，収率54%）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.27(3H, t, J=7.2 Hz), 1.38(3H, t, J=7.0 Hz), 3.41(2H, s), 4.14(2H, q, J=7.2 Hz), 4.25(2H, q, J=7.0 Hz), 7.38(1H, s), 9.38(1H, br. s)。

参考例157
1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-(2-チエニル)-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（14. 39 g）のテトラヒドロフラン（50 m l）溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム（1100 m g）を徐々に加え、30分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物（12. 14 g）を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：1，容積比）溶出部から[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-(2-チエニル)-1 H-ピラゾール-4-イル]メタノール（12. 20 g，収率93%）を淡黄色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：2.44(3H, s), 4.69(2H, d, J=5.4 Hz), 4.99(2H, s), 5.24(2H, s), 6.96-7.13(3H, m), 7.20-7.34(4H, m), 7.38-7.48(4H, m), 7.96-8.06(2H, m)。

【0218】参考例158
[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-(2-チエニル)-1 H-ピラゾール-4-イル]メタノール（12. 15 g）、活性二酸化マンガンを（37. 03 g）およびテトラヒドロフラン（200 m l）の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-(2-チエニル)-1 H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド（11. 68 g，収率96%）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点136~137℃。

参考例159
1-[4-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)ベンジル]-3-(2-チエニル)-1 H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル（7. 10 g）のテトラヒドロフラン（50 m l）溶液に、0℃で水素化リチウムアルミニウム（540 m g）を徐々に加え、30分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・10水和物（4. 33 g）を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：1，容積比）溶出部から[1-[4-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)ベンジル]-3-(2-チエニル)-1 H-ピラゾール-4-イル]メタノール（6. 31 g，収率96%）を無

10

20

30

40

50

色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 4 7 ~ 1 4 8 °C。

【 0 2 1 9 】 参考例 1 6 0

[1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (5 . 5 7 g) 、 活性二酸化マンガン (1 6 . 1 1 g) およびテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (5 . 3 9 g , 収率 9 8 %) を無色結晶として得た。アセトノーヘキサンから再結晶した。融点 1 1 5 ~ 1 1 6 °C。

参考例 1 6 1

t - ブトキシカリウム (1 . 0 1 g) およびジメトキシエタン (1 0 m l) の混合物に、p - トルエンスルホンメチルイソシアニド (0 . 9 5 g) のジメトキシエタン (1 0 m l) 溶液を - 7 8 °C で加え、5 分間かき混ぜた後、1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (2 . 0 1 g) のジメトキシエタン (2 0 m l) 溶液を加えた。そのままの温度で 1 時間かき混ぜた後、室温まで昇温しながら 1 時間かき混ぜた。そこに、メタノール (4 0 m l) を加え、1 時間還流した。冷却後、反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] アセトニトリル (1 . 6 9 g , 収率 7 8 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 2.44 (3 H , s) , 3.69 (2 H , s) , 4.99 (2 H , s) , 5.24 (2 H , s) , 6.96-7.48 (11 H , m) , 7.95-8.08 (2 H , m) 。

【 0 2 2 0 】 参考例 1 6 2

1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (5 . 0 2 g) 、 マロン酸ジエチル (2 . 1 2 g) 、 ピペリジン (0 . 3 5 m l) 、 安息香酸 (0 . 2 7 g) およびトルエン (5 0 m l) の混合物を 1 時間共沸脱水した。反応液を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、エタノール (2 0 m l) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l)

の混合物に、0 °C で水素化ホウ素ナトリウム (1 7 0 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応液を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチルマロン酸ジエチル (6 . 0 8 g , 収率 9 2 %) を淡黄色油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 1.14-1.35 (6 H , m) , 2.44 (3 H , s) , 3.24 (2 H , d , J = 7.6 Hz) , 3.61 (1 H , t , J = 7.6 Hz) , 4.05-4.18 (4 H , m) , 4.98 (2 H , s) , 5.20 (2 H , s) , 6.92-7.34 (8 H , m) , 7.38-7.48 (3 H , m) , 7.96-8.06 (2 H , m) 。

参考例 1 6 3

1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (3 . 7 0 g) 、 マロン酸ジエチル (1 . 5 6 g) 、 ピペリジン (0 . 2 5 m l) 、 安息香酸 (0 . 2 0 g) およびトルエン (5 0 m l) の混合物を 1 時間共沸脱水した。反応液を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、エタノール (3 0 m l) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ホウ素ナトリウム (1 5 0 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応液を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から [1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチルマロン酸ジエチル (4 . 0 9 g , 収率 8 4 %) を淡黄色油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 1.18 (6 H , t , J = 7.0 Hz) , 3.24 (2 H , d , J = 7.6 Hz) , 3.62 (1 H , t , J = 7.6 Hz) , 4.12 (4 H , q , J = 7.0 Hz) , 5.20 (2 H , s) , 5.26 (2 H , s) , 6.94-7.04 (2 H , m) , 7.09 (1 H , dd , J = 3.6 , 5.2 Hz) , 7.15-7.36 (6 H , m) , 7.40-7.48 (3 H , m) , 7.90-7.99 (2 H , m) 。

【 0 2 2 1 】 参考例 1 6 4

1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (2 . 7 3 g) のテトラヒドロフラン (5 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化リチウムアルミニウム (2 1 0 m g) を徐々に加え、3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に硫酸ナトリウム・1 0 水和物 (1 . 8 0 g) を加え、沈殿物をろ別後、ろ液を濃縮し、[1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメ

トキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (2 . 3 3 g , 収率 9 4 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 5 ~ 1 5 6 °C。

参考例 1 6 5

[1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (2 . 0 3 g) 、活性二酸化マンガン (6 . 0 0 g) およびテトラヒドロフラン (5 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮し、1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1 . 7 4 g , 収率 8 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 3 ~ 1 5 4 °C。

【 0 2 2 2 】 参考例 1 6 6

1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1 . 6 0 g) 、マロン酸ジエチル (0 . 6 9 g) 、ピペリジン (0 . 1 2 m l) 、安息香酸 (0 . 0 9 g) およびトルエン (5 0 m l) の混合物を 1 時間共沸脱水した。反応液を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、エタノール (2 0 m l) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ホウ素ナトリウム (1 0 5 m g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応液を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から [1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチルマロン酸ジエチル (1 . 7 6 g , 収率 8 3 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 1.18 (6 H , t , J = 7.0 Hz) , 3.24 (2 H , d , J = 7.8 Hz) , 3.61 (1 H , , J = 7.8 Hz) , 4.11 (2 H , q , J = 7.0 Hz) , 4.12 (2 H , q , J = 7.2 Hz) , 5.07 (2 H , d , J = 1.0 Hz) , 5.20 (2 H , s) , 6.95 - 7.01 (2 H , m) , 7.0 (1 H , dd , J = 5.0 , 3.6 Hz) , 7.17 - 7.32 (5 H , m) , 7.42 - 7.50 (3 H , m) , 7.73 (1 H , J = 1.0 Hz) , 8.02 - 8.08 (2 H , m) 。

参考例 1 6 7

2 - アセチルチオフェン (5 0 . 7 5 g) 、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、1 6 . 3 3 g) および炭酸ジエチル (5 0 0 m l) の混合物を 8 0 °C で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に水を加え、希塩酸で水層を中和した

後、室温で 3 0 分間かき混ぜ、続いて、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物および N , N - ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール (5 2 . 4 6 g) の混合物を 1 . 5 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物をエタノール (5 0 0 m l) に溶解した。そこに、ヒドラジン・水和物 (2 0 . 0 9 g) を加え、3 時間還流した。反応混合物を濃縮し、残留物に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (7 3 . 2 2 g , 収率 8 2 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 3 ~ 1 2 4 °C。

【 0 2 2 3 】 実施例 1

4 - フェニルピロール - 3 - カルボン酸メチル (1 1 . 6 1 g) 、4 - ベンジルオキシベンジルクロリド (1 5 . 2 3 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、2 . 5 5 g) を加え、1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から 1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボン酸メチル (2 2 . 1 6 g , 収率 9 7 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 9 7 ~ 9 8 °C。

実施例 2

1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボアルデヒド (1 8 . 0 0 g) 、ジエチルホスホノ酢酸エチル (1 2 . 0 9 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、2 . 1 3 g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から E - 3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸エチル (2 0 . 1 6 g , 収率 9 4 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 1 ~ 1 1 2 °C。

【 0 2 2 4 】 実施例 3

4 - フェニルピロール - 3 - カルボン酸メチル (1 . 5 0 g) 、4 - (4 - クロロメチルフェノキシメチル) - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (2 . 3 4 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、2 9 8 m g) を加え、1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩

酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボン酸メチル (3. 1 2 g, 収率 8 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 1 5 ~ 1 1 6 °C。

実施例 4

1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボアルデヒド (2. 3 7 g)、ジエチルホスホ酢酸エチル (1. 1 m l) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %, 油性、2 2 2 m g) を加え、室温で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から E - 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸エチル (2. 1 3 g, 収率 7 8 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 2 0 ~ 1 2 1 °C。

【 0 2 2 5 】 実施例 5

E - 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸エチル (6 0 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を 6 0 °C で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (7 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、E - 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸 (5 2 1 m g, 収率 9 2 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 5 4 ~ 1 5 5 °C。

実施例 6

E - 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸エチル (7 0 0 m g)、5 % パラジウム - 炭素 (1. 0 0 g) およびテトラヒドロフラン (1 5 m l) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 1 時間かき混ぜた。パラジウム - 炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 7, 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - (5 - メチル

- 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 1 8 m g, 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.1 Hz), 2.43 (3H, s), 2.47-2.56 (2H, m), 2.91-3.00 (2H, m), 4.08 (2H, q, J=7.1 Hz), 4.95 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.71 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.10-7.47 (10H, m), 7.97-8.04 (2H, m)。

【 0 2 2 6 】 実施例 7

3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (5 3 1 m g)、水酸化リチウム・1 水和物 (1 2 8 m g)、テトラヒドロフラン (6 m l)、エタノール (4 m l) および水 (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸を加え酸性とし、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (4 5 1 m g, 収率 9 0 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 2 4 ~ 1 2 5 °C。

実施例 8

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (1. 0 1 g)、4 - クロロメチル - 2 - (2 - フリル) - 5 - メチルオキサゾール (0. 7 5 g)、炭酸カリウム (0. 6 3 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (1 0 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、減圧下、有機溶媒を除去した。残留物に水を加えた後、1 規定塩酸を加え、酸性とした。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (1. 0 2 g, 収率 7 3 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 8 6 ~ 8 7 °C。

【 0 2 2 7 】 実施例 9

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (1. 3 0 g)、4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - (2 - チエニル) オキサゾール (0. 9 5 g)、炭酸カリウム (1. 2 0 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩

10

20

30

40

50

酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 m l)、テトラヒドロフラン (1 0 m l) およびエタノール (8 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、減圧下、有機溶媒を除去した。残留物に水を加えた後、1 規定塩酸を加え、酸性とした。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - [5 - メチル - 2 - (2 - チエニル) - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (1. 4 3 g, 収率 7 7 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 1 7 ~ 1 1 8 °C。

実施例 1 0

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (1. 5 5 g)、臭化ベンジル (0. 7 m l)、炭酸カリウム (0. 9 2 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 m l)、テトラヒドロフラン (8 m l) およびエタノール (8 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、減圧下、有機溶媒を除去した。残留物に水を加えた後、1 規定塩酸を加え、酸性とした。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (1. 5 3 g, 収率 8 4 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 3 0 ~ 1 3 1 °C。

【 0 2 2 8 】 実施例 1 1

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (1. 3 1 g)、2 - ピコリルクロリド・塩酸塩 (0. 7 3 g)、炭酸カリウム (0. 6 9 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 m l)、テトラヒドロフラン (8 m l) およびエタノール (8 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、減圧下、有機溶媒を除去した。残留物に水を加えた後、1 規定塩酸を加え、中性とした。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - (2 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 3 - ピロ

リル] プロピオン酸 (1. 0 6 g, 収率 6 9 %) を得た。エタノールー水から再結晶した。融点 1 0 9 ~ 1 1 0 °C。

実施例 1 2

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (1. 3 5 g)、3 - ピコリルクロリド・塩酸塩 (0. 7 6 g)、炭酸カリウム (0. 8 5 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 m l)、テトラヒドロフラン (8 m l) およびエタノール (8 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、減圧下、有機溶媒を除去した。残留物に水を加えた後、1 規定塩酸を加え、中性とした。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - (3 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (0. 7 6 g, 収率 4 8 %) を得た。エタノールー水から再結晶した。融点 1 3 1 ~ 1 3 2 °C。

【 0 2 2 9 】 実施例 1 3

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (1. 1 0 g)、4 - ピコリルクロリド・塩酸塩 (0. 6 0 g)、炭酸カリウム (0. 8 8 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 m l)、テトラヒドロフラン (6 m l) およびエタノール (6 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、減圧下、有機溶媒を除去した。残留物に水を加えた後、1 規定塩酸を加え、中性とした。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - (4 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (0. 9 8 g, 収率 7 5 %) を得た。アセトノーヘキサンから再結晶した。融点 1 2 4 ~ 1 2 5 °C。

実施例 1 4

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (2. 8 4 g)、2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エタノール (2. 4 8 g)、トリフェニルホスフィン (3. 3 1 g) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物に、4 0 % アゾジカルボン酸ジエチルのトルエ

10

20

30

40

50

ン溶液 (5 . 6 6 g) を室温でゆっくりと滴下した。室温で 2 時間かき混ぜた後、反応溶媒を、減圧下、除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 5 m l) 、テトラヒドロフラン (1 5 m l) およびエタノール (1 5 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、減圧下、有機溶媒を除去した。残留物に水を加えた後、1 規定塩酸を加え、酸性とした。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - [2 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] - 4 - フェニルー 3 - ピロリル] プロピオン酸 (2 . 7 2 g , 収率 5 7 %) を得た。エタノール - 水から再結晶した。融点 1 4 7 ~ 1 4 8 °C。

【 0 2 3 0 】 実施例 1 5

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニルー 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (5 2 4 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、6 0 . 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。2 - (4 - クロメチルー 2 - チアゾリル) ピラジン (3 4 9 m g) を加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [4 - フェニルー 1 - [4 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 2 9 m g , 収率 8 0 %) を油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1 . 20 (3 H , t , J = 7 . 2 Hz) , 2 . 5 2 (2 H , t , J = 7 . 8 Hz) , 2 . 95 (2 H , t , J = 7 . 8 Hz) , 4 . 08 (2 H , q , J = 7 . 2 Hz) , 4 . 96 (2 H , s) , 5 . 28 (2 H , s) , 6 . 51 (1 H , d , J = 2 . 4 Hz) , 6 . 72 (1 H , d , J = 2 . 4 Hz) , 6 . 99 (2 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 7 . 16 (2 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 7 . 19 - 7 . 42 (5 H , m) , 7 . 50 (1 H , s) , 8 . 56 (1 H , dd , J = 2 . 4 , 1 . 6 Hz) , 8 . 61 (1 H , d , J = 2 . 4 Hz) , 9 . 43 (1 H , d , J = 1 . 6 Hz) 。

実施例 1 6

3 - [4 - フェニルー 1 - [4 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 2 9 m g) 、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 m l) 、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - フェニルー 1 - [4 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (5 2 3 m g , 収率 8 8 %) を無色結晶として得た。エタノールから再結晶した。融点 1 3 7 ~ 1 3 8 °C。

【 0 2 3 1 】 実施例 1 7

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニルー 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 9 9 m g) 、3 - フランメタノール (0 . 1 7 2 m l) 、トリフェニルホスフィン (5 7 7 m g) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物に、4 0 % アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (1 . 0 4 g) を室温でゆっくりと滴下した。室温で終夜かき混ぜた後、反応溶媒を、減圧下、除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - (3 - フリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニルー 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 8 5 m g , 収率 4 5 %) を油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1 . 19 (3 H , t , J = 7 . 0 Hz) , 2 . 51 (2 H , t , J = 7 . 8 Hz) , 2 . 94 (2 H , t , J = 7 . 8 Hz) , 4 . 08 (2 H , q , J = 7 . 0 Hz) , 4 . 91 (2 H , s) , 4 . 94 (2 H , s) , 6 . 48 (1 H , d , J = 1 . 8 Hz) , 6 . 50 (1 H , d , J = 2 . 6 Hz) , 6 . 71 (1 H , d , J = 2 . 6 Hz) , 6 . 92 (2 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 7 . 12 (2 H , d , J = 8 . 8 Hz) , 7 . 16 - 7 . 43 (5 H , m) , 7 . 49 (1 H , d , J = 1 . 8 Hz) 。

20 実施例 1 8

3 - [1 - [4 - (3 - フリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニルー 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 8 2 m g) 、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) 、テトラヒドロフラン (4 m l) およびエタノール (4 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - (3 - フリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニルー 3 - ピロリル] プロピオン酸 (2 5 7 m g , 収率 7 2 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 0 ~ 1 1 1 °C。

【 0 2 3 2 】 実施例 1 9

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニルー 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (8 7 3 m g) 、2 - チオフェンメタノール (0 . 2 3 7 m l) 、トリフェニルホスフィン (9 8 4 m g) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物に、4 0 % アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (1 . 7 4 g) を室温でゆっくりと滴下した。室温で終夜かき混ぜた後、反応溶媒を、減圧下、除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - (2 - チエニルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニルー 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 2 0 m g , 収率 5 6 %) を油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1 . 19 (3 H , t , J = 7 . 3 Hz) , 2 . 51 (2 H , t , J = 7 . 8 Hz) , 2 . 95 (2 H , t , J = 7 . 8 Hz) , 4 . 08 (2 H , q , J = 7 . 2 Hz) , 4 . 94 (2 H , s) , 5 . 20 (2 H , s) , 6 . 50 (1 H , d , J = 2 . 2 Hz) , 6 . 70 (1 H , d , J = 2 . 2 Hz) , 6 . 90 - 7 . 02 (3 H , m) , 7 . 14 - 7 . 25 (4 H , m) , 7 . 30 - 7 . 41 (5 H , m) 。

50

実施例 2 0

3- [4-フェニル-1- [4- (2-チエニルメトキシ) ベンジル] -3-ピロリル] プロピオン酸エチル (620mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (6ml) およびエタノール (6ml) の混合物を室温で7時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [4-フェニル-1- [4- (2-チエニルメトキシ) ベンジル] -3-ピロリル] プロピオン酸 (272mg, 収率 47%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 127~128℃。

【0233】 実施例 2 1

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (873mg)、3-チオフェンメタノール (0.236ml)、トリフェニルホスフィン (984mg) およびテトラヒドロフラン (20ml) の混合物に、40%アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (1.74g) を室温でゆつくりと滴下した。室温で終夜かき混ぜた後、反応溶媒を、減圧下、除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から3- [1- [4- (3-チエニルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (629mg, 収率 56%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.19(3H, t, J=7.2 Hz), 2.51(2H, t, J=7.8 Hz), 2.95(2H, t, J=7.8 Hz), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.93(2H, s), 5.05(2H, s), 6.50(1H, d, J=2.2 Hz), 6.71(1H, d, J=2.2 Hz), 6.92(2H, d, J=8.8 Hz), 7.08-7.22(4H, m), 7.31-7.41(6H, m)。

実施例 2 2

3- [4-フェニル-1- [4- (3-チエニルメトキシ) ベンジル] -3-ピロリル] プロピオン酸エチル (624mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (6ml) およびエタノール (6ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [4-フェニル-1- [4- (3-チエニルメトキシ) ベンジル] -3-ピロリル] プロピオン酸 (421mg, 収率 72%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 118~119℃。

【0234】 実施例 2 3

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (873mg)、フルフリルアルコール (0.216ml)、トリフェニルホスフィン (984mg) およびテトラヒドロフラン (20ml) の混合物に、40%アゾジカルボン酸ジエ

チルのトルエン溶液 (1.74g) を室温でゆつくりと滴下した。室温で終夜かき混ぜた後、反応溶媒を、減圧下、除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から3- [1- [4- (2-フリルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (624mg, 収率 58%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.2 Hz), 2.52(2H, t, J=7.8 Hz), 2.95(2H, t, J=7.8 Hz), 4.08(2H, q, J=7.2 Hz), 4.94(2H, s), 4.99(2H, s), 6.38(1H, d, J=3.2, 1.4 Hz), 6.43(1H, d, J=3.2 Hz), 6.50(1H, d, J=2.4 Hz), 6.71(1H, d, J=2.4 Hz), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz), 7.10-7.45(8H, m)。

実施例 2 4

3- [1- [4- (2-フリルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (624mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (6ml) およびエタノール (6ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から3- [1- [4- (2-フリルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸 (386mg, 収率 66%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 2.58(2H, t, J=7.8 Hz), 2.96(2H, t, J=7.8Hz), 4.94(2H, s), 4.98(2H, s), 6.37(1H, d, J=3.4, 1.8 Hz), 6.42(1H, d, J=3.4 Hz), 6.52(1H, d, J=2.4 Hz), 6.71(1H, d, J=2.4 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.12(2H, d, J=8.8 Hz), 7.19-7.44(8H, m)。

【0235】 実施例 2 5

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (524mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、60.0mg) を 0℃ で加え、室温で15分間かき混ぜた。3-クロロメチル-2-メチルピリジン (212mg) を加え、室温で15分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から3- [1- [4- (2-メチル-3-ピリジルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (581mg, 収率 85%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.0 Hz), 2.52(2H, t, J=7.8 Hz), 2.59(3H, s), 2.96(2H, t, J=7.8 Hz), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.96(2H, s), 5.03(2H, s), 6.51(1H, d, J=2.6 Hz)

10

20

30

40

50

z), 6.72(1H, d, J=2.6 Hz), 6.72(1H, d, J=2.6 Hz), 6.94(2H, d, J=8.8 Hz), 7.11-7.42(8H, m), 7.71(1H, dd, J=7.8, 1.8 Hz), 8.48(1H, dd, J=4.8, 1.8 Hz)。

実施例 2 6

3- [1- [4- (2-メチル-3-ピリジルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (568mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (6ml) およびエタノール (6ml) の混合物を室温で4時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [1- [4- (2-メチル-3-ピリジルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸 (465mg, 収率87%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点158~159℃。

【0236】実施例 2 7

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (524mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、60.0mg) を0℃で加え、室温で15分間かき混ぜた。4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルチアゾール (336mg) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (690mg, 収率86%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.19(3H, t, J=7.2 Hz), 2.51(2H, t, J=7.8 Hz), 2.52(3H, s), 2.95(2H, t, J=7.8 Hz), 4.08(2H, q, J=7.2 Hz), 4.94(2H, s), 5.15(2H, s), 6.50(1H, d, J=2.4 Hz), 6.71(1H, d, J=2.4 Hz), 7.00(2H, d, J=8.8 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.25(1H, m), 7.29-7.46(7H, m), 7.86-7.91(2H, m)。

実施例 2 8

3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (671mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸 (2.5ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ベンジル] -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸 (495m

g, 収率78%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点157~158℃。

【0237】実施例 2 9

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (524mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、60.0mg) を0℃で加え、室温で15分間かき混ぜた。4-クロロメチル-2-フェニルチアゾール (315mg) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から3- [4-フェニル-1- [4- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ベンジル] -3-ピロリル] プロピオン酸エチル (717mg, 収率91%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.2 Hz), 2.52(2H, t, J=7.8 Hz), 2.95(2H, t, J=7.8 Hz), 4.08(2H, q, J=7.2Hz), 4.95(2H, s), 5.25(2H, s), 6.51(1H, d, J=2.4 Hz), 6.71(1H, d, J=2.4Hz), 6.98(2H, d, J=8.8 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.18-7.25(1H, m), 7.30-7.49(8H, m), 7.91-7.99(2H, m)。

実施例 3 0

3- [4-フェニル-1- [4- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ベンジル] -3-ピロリル] プロピオン酸エチル (706mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で6時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2.5ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [4-フェニル-1- [4- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ベンジル] -3-ピロリル] プロピオン酸 (619mg, 収率93%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点111~112℃。

【0238】実施例 3 1

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (524mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、60.0mg) を0℃で加え、室温で15分間かき混ぜた。4-クロロメチル-2- (2-ピリジル) チアゾール (316mg) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から3- [4-フェニル-1- [4- [2- (2-ピリジル) -4-チ

10

20

30

40

50

アゾリルメトキシ] ベンジル] - 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (5 9 0 m g , 収率 7 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 8 1 ~ 8 2 °C。

実施例 3 2

3- [4-フェニル-1- [4- [2- (2-ピリジル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (4 7 1 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) 、 テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 3- [4-フェニル-1- [4- [2- (2-ピリジル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3-ピロリル] プロピオン酸 (4 0 8 m g , 収率 9 1 %) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 7 ~ 1 1 8 °C。

【 0 2 3 9 】 実施例 3 3

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (5 2 4 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 6 0 . 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。 4-クロロメチル- 2- (4-ピリジル) チアゾール (3 1 6 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2 : 1 , 容積比) 溶出部から 3- [4-フェニル-1- [4- [2- (4-ピリジル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (8 6 7 m g , 収率 8 9 %) を油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 1. 20 (3 H , t , J = 7. 2 H z) , 2. 51 (2 H , t , J = 7. 8 H z) , 2. 95 (2 H , t , J = 7. 8 H z) , 4. 08 (2 H , q , J = 7. 2 H z) , 4. 95 (2 H , s) , 5. 27 (2 H , s) , 6. 51 (1 H , d , J = 2. 4 H z) , 6. 71 (1 H , d , J = 2. 4 H z) , 6. 98 (2 H , d , J = 8. 8 H z) , 7. 14 (2 H , d , J = 8. 8 H z) , 7. 18-7. 26 (1 H , m) , 7. 29-7. 41 (4 H , m) , 7. 45 (1 H , s) , 7. 81 (2 H , d d , J = 4. 8 , 1. 4 H z) , 8. 71 (2 H , d d , J = 4. 8 , 1. 4 H z) 。

実施例 3 4

3- [4-フェニル-1- [4- [2- (4-ピリジル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (8 6 4 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l) 、 テトラヒドロフラン (6 m l) およびエタノール (6 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 3- [4-フェニル-1- [4- [2-

(4-ピリジル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3-ピロリル] プロピオン酸 (7 7 1 m g , 収率 9 4 %) を得た。エタノールから再結晶した。融点 1 4 9 ~ 1 5 0 °C。

【 0 2 4 0 】 実施例 3 5

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (5 2 4 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 6 0 . 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。 2- (3-クロロメチルフェニル) ピラジン (3 0 7 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3- [4-フェニル-1- [4- [3- (2-ピラジニル) ベンジルオキシ] ベンジル] - 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (6 4 7 m g , 収率 8 3 %) を油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 1. 19 (3 H , t , J = 7. 2 H z) , 2. 52 (2 H , t , J = 7. 8 H z) , 2. 95 (2 H , t , J = 7. 8 H z) , 4. 08 (2 H , q , J = 7. 2 H z) , 4. 94 (2 H , s) , 5. 15 (2 H , s) , 6. 51 (1 H , d , J = 2. 2 H z) , 6. 71 (1 H , d , J = 2. 2 H z) , 6. 96 (2 H , d , J = 8. 8 H z) , 7. 13 (2 H , d , J = 8. 8 H z) , 7. 18-7. 41 (5 H , m) , 7. 49-7. 56 (2 H , m) , 7. 92-8. 00 (1 H , m) , 8. 10 (1 H , s) , 8. 52 (1 H , d , J = 2. 6 H z) , 8. 64 (1 H , d d , J = 2. 6 , 1. 4 H z) , 9. 04 (1 H , d , J = 1. 4 H z) 。

実施例 3 6

3- [4-フェニル-1- [4- [3- (2-ピラジニル) ベンジルオキシ] ベンジル] - 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (6 4 7 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 m l) 、 テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (2 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 3- [4-フェニル-1- [4- [3- (2-ピラジニル) ベンジルオキシ] ベンジル] - 3-ピロリル] プロピオン酸 (4 7 0 m g , 収率 7 7 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 9 1 ~ 9 2 °C。

【 0 2 4 1 】 実施例 3 7

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (5 2 4 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 6 0 . 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。 4-クロロメチル- 2- (2-フリル) チアゾール (2 9 9 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩

10

20

30

40

50

水で洗淨、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 4 3 m g, 収率 8 4 %) を油状物として得た。NMR(CDC1₃) δ : 1.20(3H, t, J=7.0 Hz), 2.52(2H, t, J=7.8 Hz), 2.95(2H, t, J=7.8 Hz), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.95(2H, s), 5.23(2H, s), 6.52-6.55(2H, m), 6.71(1H, d, J=2.2 Hz), 6.96(2H, d, J=8.8 Hz), 7.01(1H, d, J=2.2 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.41(6H, m), 7.51(1H, dd, J=1.8, 0.6 Hz)。

実施例 3 8

3 - [1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 4 1 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2. 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗淨、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (4 8 5 m g, 収率 7 8 %) を得た。エタノールーヘキサンから再結晶した。融点 1 1 4 ~ 1 1 5 °C。

【 0 2 4 2 】 実施例 3 9

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (5 2 4 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %, 油性、6 0. 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。4 - クロロメチル - 2 - (2 - チエニル) チアゾール (3 2 4 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗淨、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - [2 - (2 - チエニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (5 9 0 m g, 収率 7 4 %) を油状物として得た。NMR(CDC1₃) δ : 1.20(3H, t, J=7.0 Hz), 2.52(2H, t, J=7.8 Hz), 2.95(2H, t, J=7.8 Hz), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.94(2H, s), 5.22(2H, s), 6.51(1H, d, J=2.2 Hz), 6.70(1H, d, J=2.2 Hz), 6.96(2H, d, J=8.8 Hz), 7.03-7.40(10H, m), 7.52(1H, dd, J=3.6, 1.0 Hz)。

実施例 4 0

3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - [2 - (2 - チエニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ピロ

10

20

30

40

50

リル] プロピオン酸エチル (5 8 2 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2. 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗淨、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - [2 - (2 - チエニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (4 2 1 m g, 収率 7 6 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 1 0 6 ~ 1 0 7 °C。

【 0 2 4 3 】 実施例 4 1

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 4 9 m g)、4 - クロロメチル - 5 - メチルチアゾール・塩酸塩 (2 7 6 m g)、炭酸カリウム (2 7 6 m g) および N, N - ジメチルホルムアミド (5 m l) の混合物を 9 0 °C で 6 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗淨、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - (2 - メチル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 7 3 m g, 収率 8 1 %) を油状物として得た。NMR(CDC1₃) δ : 1.20(3H, t, J=7.2 Hz), 2.52(2H, t, J=7.8 Hz), 2.73(3H, s), 2.95(2H, t, J=7.8 Hz), 4.08(2H, q, J=7.2 Hz), 4.94(2H, s), 5.15(2H, s), 6.50(1H, d, J=2.2 Hz), 6.71(1H, d, J=2.2 Hz), 6.95(2H, d, J=8.8 Hz), 7.12(2H, d, J=8.8 Hz), 7.14-7.41(6H, m)。

実施例 4 2

3 - [1 - [4 - (2 - メチル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 6 8 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびエタノール (4 m l) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗淨、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - (2 - メチル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (2 5 1 m g, 収率 7 3 %) を得た。エタノールーヘキサンから再結晶した。融点 1 1 3 ~ 1 1 4 °C。

【 0 2 4 4 】 実施例 4 3

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (5 2 4 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %, 油性、6 0. 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。4 - クロロメチル - 2 - フェニルオキサゾール (2 9 0 m g) を加え、室

温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (5 5 0 m g, 収率 7 2 %) を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.52 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.08 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.95 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.01-7.50 (10H, m), 7.73 (1H, s), 8.01-8.10 (2H, m)。

実施例 4 4

3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (5 3 2 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2. 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (4 2 8 m g, 収率 8 5 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 9 ~ 1 4 0 °C。

【 0 2 4 5 】 実施例 4 5

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (5 2 4 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %, 油性, 6 0. 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。4 - クロロメチル - 2 - (3 - ピリジル) チアゾール (3 1 6 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - [2 - (3 - ピリジル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 5 7 m g, 収率 8 4 %) を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.52 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.95 (2H, t, J=7.8 Hz), 4.08 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.96 (2H, s), 5.27 (2H, s), 6.51 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.71 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.02-7.42 (9H, m), 8.24 (1H, ddd, J=8.2, 2.0, 1.2 Hz), 8.66 (1H, dd, J=4.8, 1.2 Hz), 9.17 (1H, d, J=2.0 Hz)。

実施例 4 6

10

20

30

40

50

3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - [2 - (3 - ピリジル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 5 5 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 6 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2. 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - フェニル - 1 - [4 - [2 - (3 - ピリジル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (5 3 7 m g, 収率 9 2 %) を得た。エタノールから再結晶した。融点 1 1 8 ~ 1 1 9 °C。

【 0 2 4 6 】 実施例 4 7

4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ] エトキシ] ベンジルアルコール (1. 5 0 g) のトルエン (4 0 m l) 溶液に、0 °C で塩化チオニル (8 3 0 m g) を滴下した。室温で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を濃縮した。残留物と 4 - フェニルピロール - 3 - カルボン酸メチル (1. 4 0 g) を N, N - ジメチルホルムアミド (4 0 m l) に溶解し、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %, 油性, 4 6 5 m g) を加え、室温で 3 日間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 1 - [4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ] エトキシ] ベンジル] - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボン酸メチル (1. 8 0 g, 収率 7 0 %) を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.15 (3H, s), 3.70 (3H, s), 3.99 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.19 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.97 (2H, s), 6.5-6.6 (2H, m), 6.64 (1H, d, J=2.5 Hz), 6.88 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.5 Hz), 7.2-7.55 (7H, m), 8.1-8.2 (1H, m)。

実施例 4 8

1 - [4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ] エトキシ] ベンジル] - 4 - フェニルピロール - 3 - カルボアルデヒド (1. 3 5 g) とジエチルホスホノ酢酸エチル (1. 1 0 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %, 油性, 2 0 0 m g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、2 規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン - ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から (E) - 3 - [1 - [4 - [2 - [N - メチル - N - (2 - ピリジル) アミノ] エトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸エチル (1. 3 5

g, 収率 8 5 %) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.26(3H, t, J=7 Hz), 3.16(3H, s), 3.95-4.25(6H, m), 4.98(2H, s), 6.05(1H, d, J=16 Hz), 6.5-6.6(2H, m), 6.69(1H, d, J=2.5 Hz), 6.88(2H, d, J=9 Hz), 7.03(1H, d, J=2.5 Hz), 7.14(2H, d, J=9Hz), 7.2-7.55(6H, m), 7.69(2H, d, J=16 Hz), 8.1-8.2(1H, m)。

【0247】実施例 49

E-3-[1-[4-[2-[N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ]エトキシ]ベンジル]-4-フェニル-3-ピロリル]プロペン酸エチル(1.32g)、5%パラジウム-炭素(1.0g)、テトラヒドロフラン(40ml)およびエタノール(40ml)の混合物を、常温、常圧で接触還元を行った。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン(10ml)およびエタノール(10ml)の混合液に溶解し、1規定水酸化ナトリウム水溶液(10ml)を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸(10ml)で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[1-[4-[2-[N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ]エトキシ]ベンジル]-4-フェニル-3-ピロリル]プロピオン酸(900mg, 収率72%)を得た。アセトン-酢酸エチルから再結晶した。融点110~111℃。

実施例 50

3-フェノキシベンジルクロリド(11.32g)、3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル(11.30g)をN,N-ジメチルホルムアミド(100ml)に溶解し、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、2.49g)を加え、室温で20時間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, 容積比)溶出部から油状物を得た。得られた油状物、水酸化カリウム(8.53g)およびエタノール(150ml)の混合物を5時間還流した。減圧下、反応溶媒を除去した後、水を加え、続いて、1規定塩酸により酸性とした。得られた無色結晶をろ取し、1-(3-フェノキシベンジル)-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸(14.83g, 収率77%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点148~149℃。

【0248】実施例 51

4-フェニルピロール-3-カルボン酸メチル(1.81g)、6-ベンジルオキシ-2-クロロメチルナフタレン(2.54g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(35ml)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、0.36g)を加え、室温で30分間

かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン(1:2, 容積比)溶出部から1-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルメチル)-4-フェニルピロール-3-カルボン酸メチルの無色結晶(3.20g, 収率80%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点109~110℃。

10 実施例 52

ジエチルホスホノ酢酸エチル(0.992ml)およびテトラヒドロフラン(20ml)の混合物に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、0.20g)を加え、室温で30分間かき混ぜた。1-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルメチル)-4-フェニルピロール-3-カルボアルデヒド(2.09g)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液をゆっくりと加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、E-3-[1-(6-ベンジルオキシ-2-ナフチルメチル)-4-フェニル-3-ピロリル]プロペン酸エチル(1.65g, 収率68%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点119~120℃。

【0249】実施例 53

3-[1-(6-ヒドロキシ-2-ナフチルメチル)-4-フェニル-3-ピロリル]プロピオン酸エチル(360mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、水素化ナトリウム(60%、油性、36.0mg)を0℃で加え、室温で15分間かき混ぜた。4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール(207mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から3-[1-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-2-ナフチルメチル]-4-フェニル-3-ピロリル]プロピオン酸エチル(304mg, 収率59%)を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.17(3H, t, J=7.0 Hz), 2.47(3H, s), 2.52(2H, t, J=7.8 Hz), 2.97(2H, t, J=7.8 Hz), 4.06(2H, q, J=7.0 Hz), 5.11(2H, s), 5.13(2H, s), 6.56(1H, d, J=2.2 Hz), 6.77(1H, d, J=2.2 Hz), 7.15-7.48(11H, m), 7.56(1H, s), 7.71(2H, d, J=8.8 Hz), 7.99-8.06(2H, m)。

実施例 54

3-[1-[6-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-2-ナフチルメチル]-4-フェニル-3-ピロリル]プロピオン酸エチル(304m

g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびエタノール (4 m l) の混合物を室温で 7 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [6 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 2 - ナフチルメチル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (2 4 3 m g , 収率 8 4 %) を得た。テトラヒドロフラン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 . 2 ~ 1 2 3 °C。

【 0 2 5 0 】 実施例 5 5
3 - [1 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチルメチル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 6 0 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、3 6 . 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。2 - フルオロベンジルクロリド (0 . 1 1 9 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で 20 洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [6 - (2 - フルオロベンジルオキシ) - 2 - ナフチルメチル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (4 0 4 m g , 収率 8 8 %) を油状物として得た。NMR (C D C l₃) δ : 1.17 (3 H , t , J = 7.2 Hz) , 2.52 (2 H , t , J = 7.8 Hz) , 2.96 (2 H , t , J = 7.8 Hz) , 4.06 (2 H , q , J = 7.2 Hz) , 5.12 (2 H , s) , 5.24 (2 H , s) , 6.55 (1 H , d , J = 2.4 Hz) , 6.76 (1 H , d , J = 2.4 Hz) , 7.06 - 7.43 (11 H , m) , 7.51 - 7.59 (2 H , m) , 7.68 - 7.75 (2 H , m) 。

実施例 5 6
3 - [1 - [6 - (2 - フルオロベンジルオキシ) - 2 - ナフチルメチル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (4 0 1 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびエタノール (4 m l) の混合物を室温で 7 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [6 - (2 - フルオロベンジルオキシ) - 2 - ナフチルメチル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (2 8 9 m g , 収率 7 6 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 3 ~ 1 4 4 °C。

【 0 2 5 1 】 実施例 5 7
3 - [1 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチルメチル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (5 9 9 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、6 0 .

0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。3 - ピコリルクロリド (2 3 0 m g) を加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [4 - フェニル - 1 - [6 - (3 - ピリジルメトキシ) - 2 - ナフチルメチル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 4 7 m g , 収率 8 8 %) を油状物として得た。NMR (C D C l₃) δ : 1.17 (3 H , t , J = 7.0 Hz) , 2.52 (2 H , t , J = 7.6 Hz) , 2.97 (2 H , t , J = 7.6 Hz) , 4.06 (2 H , q , J = 7.0 Hz) , 5.13 (2 H , s) , 5.19 (2 H , s) , 6.56 (1 H , d , J = 2.6 Hz) , 6.76 (1 H , d , J = 2.6 Hz) , 7.16 - 7.43 (9 H , m) , 7.57 (1 H , s) , 7.68 - 7.84 (3 H , m) , 8.60 (1 H , d , J = 4.4 Hz) , 8.74 (1 H , s) 。

実施例 5 8
3 - [4 - フェニル - 1 - [6 - (3 - ピリジルメトキシ) - 2 - ナフチルメチル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (6 3 8 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [4 - フェニル - 1 - [6 - (3 - ピリジルメトキシ) - 2 - ナフチルメチル] - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (5 0 8 m g , 収率 8 4 %) を得た。エタノールから再結晶した。融点 1 5 8 ~ 1 5 9 °C。

【 0 2 5 2 】 実施例 5 9
3 - [1 - (6 - ヒドロキシ - 2 - ナフチルメチル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (7 9 9 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、8 0 . 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。3 - クロロメチル - 2 - メチルピリジン (2 8 3 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [6 - (2 - メチル - 3 - ピリジルメトキシ) - 2 - ナフチルメチル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (9 5 9 m g , 収率 9 5 %) を油状物として得た。NMR (C D C l₃) δ : 1.17 (3 H , t , J = 7.2 Hz) , 2.52 (2 H , t , J = 7.8 Hz) , 2.63 (3 H , s) , 2.97 (2 H , t , J = 7.8 Hz) , 4.07 (2 H , q , J = 7.2 Hz) , 5.13 (2 H , s) , 5.15 (2 H , s) , 6.56 (1 H , d , J = 2.6 Hz) , 6.77 (1 H , d , J = 2.6 Hz) , 7.14 - 7.48 (9 H , m) , 7.57 (1 H , s) , 7.69 - 7.79 (3 H , m) , 8.49 (1 H , dd , J = 4.8 , 1.8 Hz) 。

実施例 6 0

10

20

30

40

50

3- [1- [6- (2-メチル-3-ピリジルメトキシ)-2-ナフチルメチル]-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (959mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (4ml)、テトラヒドロフラン (8ml) およびエタノール (8ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸 (4ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [1- [6- (2-メチル-3-ピリジルメトキシ)-2-ナフチルメチル]-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸 (750mg, 収率83%) を得た。エタノールから再結晶した。融点163~164℃。

【0253】実施例61

4- (2-ピリジル) ピロール-3-カルボン酸エチル (1.10g)、4- (4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (1.83g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (25ml) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、0.22g) を加え、1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-4- (2-ピリジル) ピロール-3-カルボン酸エチル (2.43g, 収率97%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.28(3H, t, J=7.2 Hz), 2.44(3H, s), 4.22(2H, q, J=7.2 Hz), 4.99(2H, s), 5.02(2H, s), 6.94-7.24(6H, m), 7.35-7.48(4H, m), 7.60-7.72(1H, m), 7.84-7.92(1H, m), 7.96-8.08(2H, m), 8.51-8.58(1H, m)。

実施例62

ジエチルホスホノ酢酸エチル (1.00g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (5ml) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、0.17g) を加え、室温で30分間かき混ぜた。1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-4-フェニルピロール-3-カルボアルデヒド (1.65g) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液をゆっくりと加え、室温で3時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部からE-3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-4- (2-ピリジル)-3-ピロリル] プロペン酸エチル (1.83g, 収率96%) を油状物として得た。NM

R(CDCl₃) δ: 1.29(3H, t, J=7.2 Hz), 2.44(3H, s), 4.21(2H, q, J=7.2 Hz), 4.99(2H, s), 5.02(2H, s), 6.14(1H, d, J=16.0 Hz), 6.94-7.24(7H, m), 7.34-7.52(4H, m), 7.58-7.72(1H, m), 7.86-8.16(3H, m), 8.58-8.66(1H, m)。

【0254】実施例63

E-3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-4- (2-ピリジル)-3-ピロリル] プロペン酸エチル (1.80g)、5%パラジウム-炭素 (2.32g) およびテトラヒドロフラン (30ml) の混合物を、水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-4- (2-ピリジル)-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (1.61g, 収率89%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.21(3H, t, J=7.0 Hz), 2.43(3H, s), 2.56-2.66(2H, m), 3.04-3.16(2H, m), 4.09(2H, q, J=7.0 Hz), 4.96(2H, s), 4.98(2H, s), 6.51(1H, d, J=2.6 Hz), 6.92-7.18(6H, m), 7.34-7.66(5H, m), 7.94-8.04(2H, m), 8.50-8.56(1H, m)。

実施例64

3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-4- (2-ピリジル)-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (1.46g)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (6ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (10ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (6ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-4- (2-ピリジル)-3-ピロリル] プロピオン酸 (1.20g, 収率87%) を得た。N, N-ジメチルホルムアミド-水から再結晶した。融点155~156℃。

【0255】実施例65

4-フェニルピロール-3-カルボン酸メチル (11.10g)、メタンスルホン酸3, 5-ジベンジルオキシベンジル (21.9g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (200ml) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、2.20g) を加え、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、テトラヒドロフラン-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から1- (3, 5-ジベンジルオキシベンジル)-4-フェニル

ピロールー 3 - カルボン酸メチル (2 6 . 4 g , 収率 9 5 %) を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 3.72 (3H, s), 4.95 (2H, s), 4.99 (4H, s), 6.41 (1H, d, J=2.6 Hz), 6.56 (1H, t, J=2.2Hz), 6.64 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.21-7.42 (15H, m), 7.44-7.50 (2H, m)。

実施例 6 6

ジエチルホスホノ酢酸エチル (1 0 . 5 m l) およびテトラヒドロフラン (1 5 0 m l) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、2 . 1 1 g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニルピロールー 3 - カルボアルデヒド (2 2 . 7 g) のテトラヒドロフラン (2 0 m l) 溶液をゆっくりと加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から E - 3 - [1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸エチル (2 1 . 9 g , 収率 8 4 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 9 8 ~ 9 9 °C。

【 0 2 5 6 】 実施例 6 7

E - 3 - [1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸エチル (5 4 4 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) 、 テトラヒドロフラン (6 m l) およびエタノール (6 m l) の混合物を 5 0 °C で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、E - 3 - [1 - (3 , 5 - ジベンジルオキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロペン酸 (4 7 9 m g , 収率 9 3 %) を得た。エタノールから再結晶した。融点 1 8 2 ~ 1 8 3 °C。

実施例 6 8

3 - [1 - (3 , 5 - ジヒドロキシベンジル) - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (4 . 9 3 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、0 . 5 4 g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。2 - (4 - クロロメチル - 2 - チアゾリル) ピラジン (2 . 8 6 g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [3 - ヒドロキシ - 5 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (2 . 0 0 g , 収率 2 7 %) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン -

ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 6 ~ 1 5 7 °C。

【 0 2 5 7 】 実施例 6 9

3 - [1 - [3 - ヒドロキシ - 5 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 2 4 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 5 m l) 、 テトラヒドロフラン (3 m l) およびエタノール (3 m l) の混合物を 5 0 °C で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [1 - [3 - ヒドロキシ - 5 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (2 7 7 m g , 収率 9 0 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 2 0 6 ~ 2 0 7 °C。

実施例 7 0

3 - [1 - [3 - ヒドロキシ - 5 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 7 8 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (5 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、2 8 . 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。ヨードメタン (0 . 0 5 2 3 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [3 - メトキシ - 5 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 6 1 m g , 収率 9 3 %) を油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.52 (2H, t, J=7.8 Hz), 2.96 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.77 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.95 (2H, s), 5.23 (2H, s), 6.36 (1H, s), 6.43 (1H, s), 6.52 (1H, t, J=2.2 Hz), 6.53 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.73 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.16-7.42 (5H, m), 7.48 (1H, s), 8.56 (1H, dd, J=2.6, 1.4 Hz), 8.61 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.43 (1H, d, J=1.4 Hz)。

【 0 2 5 8 】 実施例 7 1

3 - [1 - [3 - メトキシ - 5 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (3 6 1 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 . 5 m l) 、 テトラヒドロフラン (3 m l) およびエタノール (3 m l) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [1 - [3 - メトキシ - 5 - [2 - (2 - ピラジニル) - 4 - チア

10

20

30

40

50

ゾリルメトキシ] ベンジル] - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸 (3 3 8 m g , 収率 9 9 %) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 1 ~ 1 1 2 °C。

実施例 7 2

3- [1- [3-ヒドロキシ- 5- [2- (2-ピラジニル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (3 7 8 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、 2 8 . 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。ヨードエタン (0 . 0 6 7 2 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-に付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3- [1- [3-エトキシ- 5- [2- (2-ピラジニル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (3 8 5 m g , 収率 9 7 %) を油状物として得た。NM R (C D C l₃) δ : 1. 20 (3 H , t , J = 7. 2 H z) , 1. 39 (3 H , t , J = 7. 0 H z) , 2. 52 (2 H , t , J = 7. 8 H z) , 2. 96 (2 H , t , J = 7. 8 H z) , 3. 98 (2 H , q , J = 7. 0 H z) , 4. 09 (2 H , q , J = 7. 2 H z) , 4. 94 (2 H , s) , 5. 23 (2 H , s) , 6. 35 (1 H , s) , 6. 42 (1 H , s) , 6. 50-6. 53 (2 H , m) , 6. 73 (1 H , d , J = 2. 6 H z) , 7. 16-7. 4 2 (5 H , m) , 7. 48 (1 H , s) , 8. 56 (1 H , d d , J = 2. 4 , 1. 2 H z) , 8. 61 (1 H , d , J = 2. 4 H z) , 9. 42 (1 H , d , J = 1. 2 H z) 。

【 0 2 5 9 】 実施例 7 3

3- [1- [3-エトキシ- 5- [2- (2-ピラジニル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (3 7 0 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 m l) 、 テトラヒドロフラン (6 m l) およびエタノール (6 m l) の混合物を還流下、終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (6 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [1- [3-エトキシ- 5- [2- (2-ピラジニル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸 (2 1 0 m g , 収率 6 0 %) を得た。エタノールから再結晶した。融点 9 7 ~ 9 8 °C。

実施例 7 4

3- [1- [3-ヒドロキシ- 5- [2- (2-ピラジニル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (3 7 8 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、 2 8 . 0 m g) を 0 °C で加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。ベンジルブロミド (0 . 1 0 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢

酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ-に付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3- [1- [3-ベンジルオキシ- 5- [2- (2-ピラジニル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (4 1 9 m g , 収率 9 5 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 6 ~ 1 2 7 °C。

【 0 2 6 0 】 実施例 7 5

3- [1- [3-ベンジルオキシ- 5- [2- (2-ピラジニル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸エチル (3 4 7 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) 、 テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を還流下、終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [1- [3-ベンジルオキシ- 5- [2- (2-ピラジニル) - 4-チアゾリルメトキシ] ベンジル] - 4-フェニル- 3-ピロリル] プロピオン酸 (2 7 4 m g , 収率 8 3 %) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 9 ~ 1 1 0 °C。

実施例 7 6

4-ベンジルオキシベンジルクロリド (1 0 . 8 g) 、 3-フェニル- 1 H-ピラゾール- 4-カルボン酸エチル (1 0 . 0 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、 1 . 8 5 g) を加え、1 . 5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、1- (4-ベンジルオキシベンジル) - 3-フェニル- 1 H-ピラゾール- 4-カルボン酸エチル (1 5 . 3 g , 収率 8 0 %) を得た。酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶した。融点 1 0 2 ~ 1 0 3 °C。

【 0 2 6 1 】 実施例 7 7

2- [1- (4-ベンジルオキシベンジル) - 3-フェニル- 1 H-ピラゾール- 4-イルメチル] マロン酸ジエチル (9 . 4 1 g) 、 4 規定水酸化カリウム水溶液 (3 0 m l) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を 1 時間還流した。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をピリジン (2 0 m l) に溶解し、1 1 0 °C で 2 時間かき混ぜた。反応溶媒を、減圧下、除去した後、残留物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3- [1- (4-ベンジル

10

20

30

40

50

オキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (7. 5 2 g, 収率 9 9 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 7 ~ 1 4 8 °C。

実施例 7 8

3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (7. 0 1 g)、ヨードメタン (2. 1 2 m l)、炭酸カリウム (4. 7 0 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) の混合物を室温で 4 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3, 容積比) 溶出部から 3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (6. 5 1 g, 収率 9 0 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2. 48-2. 57 (2H, m), 2. 90-2. 98 (2H, m), 3. 61 (3H, s), 5. 06 (2H, s), 5. 23 (2H, s), 6. 95 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 17-7. 46 (11H, m), 7. 5 9-7. 66 (2H, m)。

【 0 2 6 2 】 実施例 7 9

4 - クロロメチル - 2 - (2 - フリル) - 5 - メチルオキサゾール (3 1 2 m g)、3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (5 0 0 m g)、炭酸カリウム (3 9 7 m g) および N, N - ジメチルホルムアミド (7 m l) の混合物を室温で 1 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (5 : 6, 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (6 8 7 m g, 収率 8 7 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2. 42 (3H, s), 2. 49-2. 58 (2H, m), 2. 90-2. 99 (2H, m), 3. 61 (3H, s), 4. 98 (2H, s), 5. 24 (2H, s), 6. 51-6. 54 (1H, m), 6. 94-7. 02 (3H, m), 7. 18-7. 46 (6H, m), 7. 52-7. 55 (1H, m), 7. 60-7. 66 (1H, m)。

実施例 8 0

3 - [1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (6 1 0 m g)、水酸化リチウム - 水和物 (1 5 4 m g)、テトラヒドロフラン (6 m l)、水 (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3. 7 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ

取し、3 - [1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (5 8 3 m g, 収率 9 8 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 2 ~ 1 5 3 °C。

【 0 2 6 3 】 実施例 8 1

4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - (2 - チエニル) オキサゾール (3 3 8 m g)、3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (5 0 0 m g)、炭酸カリウム (3 9 7 m g) および N, N - ジメチルホルムアミド (7 m l) の混合物を室温で 1 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - [5 - メチル - 2 - (2 - チエニル) - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (7 1 5 m g, 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2. 41 (3H, s), 2. 49-2. 58 (2H, m), 2. 90-2. 99 (2H, m), 3. 61 (3H, s), 4. 96 (2H, s), 5. 24 (2H, s), 6. 98 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 06-7. 12 (1H, m), 7. 17-7. 46 (7H, m), 7. 60-7. 66 (3H, m)。

実施例 8 2

3 - [1 - [4 - [5 - メチル - 2 - (2 - チエニル) - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (6 3 3 m g)、水酸化リチウム - 水和物 (1 5 5 m g)、テトラヒドロフラン (6 m l)、水 (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3. 8 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - [5 - メチル - 2 - (2 - チエニル) - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (5 8 1 m g, 収率 9 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 9 ~ 1 6 0 °C。

【 0 2 6 4 】 実施例 8 3

3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (5 0 0 m g)、[5 - メチル - 2 - (4 - ピリジル) - 4 - オキサゾリル] メタノール (2 7 4 m g)、トリフェニルホスフィン (4 1 4 m g) およびテトラヒドロフラン (7 m l) の混合物に、4 0 % アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (7 5 3 m g) を室温でゆっくりと滴下した。室温で 4 時間かき混ぜた後、反応溶媒を、減圧下、除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (3 :

1, 容積比) 溶出部から油状物を得た。得られた油状物と、水酸化リチウム一水和物 (1 8 1 m g)、テトラヒドロフラン (6 m l)、水 (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (4. 3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [1- [4- [5-メチル-2- (4-ピリジル) -4-オキサゾリルメトキシ] ベンジル] -3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (4 7 0 m g, 収率 6 8 %) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 4 ~ 1 5 5 °C。

実施例 8 4

3-クロロメチル-5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール (3 0 7 m g)、3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (5 0 0 m g)、炭酸カリウム (3 9 7 m g) および N, N-ジメチルホルムアミド (7 m l) の混合物を室温で 1 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 3- [3-フェニル-1- [4- (5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ) ベンジル] -1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (6 5 1 m g, 収率 8 9 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2. 49-2. 57 (2H, m), 2. 90-2. 99 (2 H, m), 3. 61 (3H, s), 5. 25 (4H, s), 7. 04 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 18-7. 66 (11H, m), 8. 13-8. 19 (2H, m)。

【 0 2 6 5 】 実施例 8 5

3- [3-フェニル-1- [4- (5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ) ベンジル] -1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (5 6 0 m g)、水酸化リチウム一水和物 (1 3 9 m g)、テトラヒドロフラン (6 m l)、水 (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3. 4 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-フェニル-1- [4- (5-フェニル-1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イルメトキシ) ベンジル] -1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (5 2 9 m g, 収率 9 7 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 6 6 ~ 1 6 7 °C。

実施例 8 6

3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (5 0 0 m g)、(2, 5-ジメチル-4-オキサゾリル) メタノール (2 7 5 m g)、トリフェニルホスフィ

ン (5 8 5 m g) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物に、4 0 %アゾジカルボン酸ジエチルのトルエン溶液 (1. 0 0 g) を室温でゆっくりと滴下した。室温で 1 8 時間かき混ぜた後、反応溶媒を、減圧下、除去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (6 : 5, 容積比) 溶出部から 3- [1- [4- (2, 5-ジメチル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] 3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (2 8 8 m g, 収率 4 4 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2. 31 (3H, s), 2. 41 (3H, s), 2. 49-2. 58 (2H, m), 2. 90-2. 99 (2H, m), 3. 62 (3H, s), 4. 86 (2H, s), 5. 24 (2H, s), 6. 97 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 18-7. 47 (6H, m), 7. 59-7. 66 (2H, m)。

【 0 2 6 6 】 実施例 8 7

3- [1- [4- (2, 5-ジメチル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] 3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (2 5 4 m g)、水酸化リチウム一水和物 (6 9. 9 m g)、テトラヒドロフラン (6 m l)、水 (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1. 7 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮し、3- [1- [4- (2, 5-ジメチル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] 3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (2 4 3 m g, 収率 9 9 %) をアモルファス状物質として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2. 30 (3H, s), 2. 41 (3H, s), 2. 54 (2H, t, J=7. 4 Hz), 2. 92 (2H, t, J=7. 4 Hz), 4. 85 (2H, s), 5. 21 (2H, s), 6. 94 (2H, d, J=8. 4 Hz), 7. 15-7. 47 (6H, m), 7. 61 (2H, d, J=7. 0 Hz)。

実施例 8 8

3-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (3 2 4 m g)、3- [1- (4-ヒドロキシベンジル) -3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (5 0 0 m g)、炭酸カリウム (3 9 7 m g) および N, N-ジメチルホルムアミド (7 m l) の混合物を室温で 1 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -3-フェニル-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸メチル (6 5 7 m g, 収率 9 0 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 2. 43 (3H, s), 2. 49-2. 58 (2H, m), 2. 95 (2H, t, J=7. 7 Hz), 3. 61 (3H, s), 4. 99 (2H, s), 5. 24 (2H, s), 7. 00 (2H, d, J=8. 8 Hz), 7. 18-7. 47 (9H, m), 7. 60-7. 66 (2H, m), 7. 98-8. 04 (2H, m)。

10

20

30

40

50

【 0 2 6 7 】 実施例 8 9
3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (6 4 0 m g) 、水酸化リチウム - 水和物 (3 6 3 m g) 、テトラヒドロフラン (6 m l) 、水 (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (9 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (5 9 2 m g , 収率 9 7 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 7 9 ~ 1 8 0 °C。

実施例 9 0
4 - [3 - メチル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] ベンジルアルコール (4 0 0 m g) を、塩化チオニル (1 m l) に 0 °C で加え、室温で 1 時間かき混ぜた。減圧下、塩化チオニルを除去した後、残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物と 3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (3 2 0 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、6 0 m g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - [3 - メチル - 1 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメトキシ] ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 4 0 m g , 収率 5 0 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1.18 (3 H , t , J = 7.2 H z) , 2.39 (3 H , s) , 2.52 (2 H , t , J = 7.7 H z) , 2.94 (2 H , t , J = 7.7 H z) , 4.07 (2 H , q , J = 7.2 H z) , 4.97 (2 H , s) , 5.24 (2 H , s) , 6.94 - 6.99 (2 H , m) , 7.11 - 7.45 (7 H , m) , 7.61 - 7.65 (2 H , m) , 7.74 - 7.82 (1 H , m) , 7.91 (1 H , d , J = 8.4 H z) , 8.36 - 8.39 (1 H , m) , 8.53 (1 H , s) 。

【 0 2 6 8 】 実施例 9 1
3 - ピコリルクロリド塩酸塩 (1 4 8 m g) 、3 - [1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸メチル (3 0 0 m g) 、炭酸カリウム (3 5 7 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 m l) の混合物を 5 0 °C で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、水酸化リチウム - 水和物 (1 0 8 m g) 、テトラヒドロフラン (6 m l) 、水 (4 m l) およびメタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 . 6 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - フェニル - 1 - [4 - (3 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (2 7 9 m g , 収率 7 8 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 2 ~ 1 1 3 °C。

実施例 9 2
1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 . 7 9 g) 、水酸化カリウム (0 . 7 5 g) およびエタノール (3 0 m l) の混合物を 5 時間還流した。減圧下、反応溶媒を除去した後、水を加え、続いて、1 規定塩酸により酸性にした。得られた結晶をろ取し、1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (1 . 3 6 g , 収率 8 2 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 2 ~ 1 5 3 °C。

【 0 2 6 9 】 実施例 9 3
4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (2 . 4 2 g) 、1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (3 . 4 0 g) 、炭酸カリウム (2 . 5 1 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物を、8 0 °C で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物、水酸化カリウム (1 . 7 8 g) およびエタノール (5 0 m l) の混合物を 5 時間還流した。減圧下、反応溶媒を除去した後、水を加え、続いて、1 規定塩酸により酸性にした。得られた結晶をろ取し、1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (3 . 6 6 g , 収率 7 5 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 6 5 ~ 1 6 6 °C。

実施例 9 4
4 - クロロメチル - 2 - フェニルチアゾール (1 . 1 9 g) 、1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 . 6 5 g) 、炭酸カリウム (1 . 1 8 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 5 m l) の混合物を、8 0 °C で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物、水酸化カリウム (0 . 9 3 g) およびエタノール (5 0 m l) の混合物

を 5 時間還流した。減圧下、反応溶媒を除去した後、水を加え、続いて、1 規定塩酸により酸性にした。得られた結晶をろ取し、3-フェニル-1-[4-(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1. 82 g, 収率 76%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 119~120℃。

【0270】実施例 95

[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]メタノール (3. 01 g) のトルエン (50 ml) 溶液に、0℃で塩化チオニル (1 ml) を滴下した後、室温で 1 時間かき混ぜた。減圧下、反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物を N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) に溶解し、0℃でシアン化ナトリウム (0. 82 g) を加えた後、70℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1: 2, 容積比) 溶出部からアモルファス状物質を得た。得られたアモルファス状物質、4 規定水酸化カリウム水溶液 (10 ml) およびエタノール (20 ml) の混合物を終夜還流した。減圧下、反応溶媒を除去した後、水を加え、続いて、1 規定塩酸により酸性にした。得られた結晶をろ取し、[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]酢酸 (2. 38 g, 収率 74%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 156~157℃。

実施例 96

4-[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ブチロニトリル (1. 27 g)、4 規定水酸化カリウム水溶液 (5 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を 18 時間還流した。反応混合物を、希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、4-[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ブタン酸 (709 mg, 収率 54%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 118~119℃。

【0271】実施例 97

2-[3-[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]プロピル]マロン酸ジ

エチル (1. 56 g)、4 規定水酸化カリウム水溶液 (5 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を 30 分間還流した。反応混合物を、希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物とピリジン (10 ml) の混合物を 110℃で 2 時間かき混ぜた。ピリジンを、減圧下、除去した後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、5-[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル]ペンタン酸 (857 mg, 収率 65%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 109~110℃。

実施例 98

3-[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル (1. 20 g)、4-トリフルオロメチルフェニルほう酸 (0. 46 g)、2 規定炭酸ナトリウム水溶液 (2. 6 ml)、エタノール (3 ml) およびトルエン (50 ml) の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (120 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、13 時間還流した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1: 3, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、エタノール (5 ml) およびテトラヒドロフラン (5 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を、希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-(4-トリフルオロメチルフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸 (250 mg, 収率 22%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 149~150℃。

【0272】実施例 99

3-[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル (1. 31 g)、4-フルオロフェニルほう酸 (0. 31 g)、2 規定炭酸ナトリウム水溶液 (2. 9 ml)、エタノール (3 ml) およびトルエン (50 ml) の混合物に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (130 mg) を加え、アルゴン雰囲気下、13 時間還流した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、

濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：3，容積比）溶出部から3－[3－（4－フルオロフェニル）－1－[4－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリルメトキシ）ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸エチル（540mg，収率45％）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点93～94℃。

実施例 1 0 0

3－[3－（4－フルオロフェニル）－1－[4－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリルメトキシ）ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸エチル（500mg）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（2ml）、エタノール（3ml）およびテトラヒドロフラン（5ml）の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を、1規定塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3－[3－（4－フルオロフェニル）－1－[4－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリルメトキシ）ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸（330mg，収率69％）を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点139～140℃。

【0273】実施例 1 0 1

3－[1－[4－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリルメトキシ）ベンジル]－3－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸エチル（2.00g）、4－メトキシフェニルほう酸（0.77g）、2規定炭酸ナトリウム水溶液（5.0ml）、エタノール（5ml）およびトルエン（100ml）の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（790mg）を加え、アルゴン雰囲気下、13時間還流した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：1，容積比）溶出部から3－[3－（4－メトキシフェニル）－1－[4－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリルメトキシ）ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸エチル（450mg，収率24％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.19(3H, t, J=7.0 Hz), 2.44(3H, s), 2.51(2H, t, J=7.5 Hz), 2.92(2H, t, J=7.5 Hz), 3.84(3H, s), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.99(2H, s), 5.22(2H, s), 6.93-7.02(4H, m), 7.16-7.26(3H, m), 7.52-7.59(2H, m), 7.99-8.04(2H, m)。

実施例 1 0 2

3－[3－（4－メトキシフェニル）－1－[4－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリルメトキシ）

ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸エチル（450mg）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（2ml）、エタノール（3ml）およびテトラヒドロフラン（3ml）の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を、1規定塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3－[3－（4－メトキシフェニル）－1－[4－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリルメトキシ）ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸（350mg，収率81％）を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点137～138℃。

【0274】実施例 1 0 3

3－[1－[4－[2－（2－フリル）－5－メチル－4－オキサゾリルメトキシ]ベンジル]－3－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸エチル（2.50g）、4－トリフルオロメチルフェニルほう酸（1.23g）、2規定炭酸ナトリウム水溶液（6.5ml）、エタノール（7ml）およびトルエン（100ml）の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（990mg）を加え、アルゴン雰囲気下、13時間還流した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：3，容積比）溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液（5ml）、エタノール（5ml）およびテトラヒドロフラン（5ml）の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を、希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3－[1－[4－[2－（2－フリル）－5－メチル－4－オキサゾリルメトキシ]ベンジル]－3－（4－トリフルオロメチルフェニル）－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸（680mg，収率29％）を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点92～93℃。

実施例 1 0 4

3－[1－[4－[2－（2－フリル）－5－メチル－4－オキサゾリルメトキシ]ベンジル]－3－トリフルオロメタンスルホニルオキシ－1H－ピラゾール－4－イル]プロピオン酸エチル（2.22g）、4－フルオロフェニルほう酸（798mg）、2規定炭酸ナトリウム水溶液（10ml）、エタノール（10ml）およびトルエン（30ml）の混合物に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（878mg）を加え、アルゴン雰囲気下、13時間還流した。反応混合物に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgS

10

20

30

40

50

O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチルー 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 5 0 m g , 収率 1 7 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1. 19(3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 42(3H, s), 2. 51(2H, t, J=7. 6 Hz), 2. 91(2H, t, J=7. 6 Hz), 4. 08(2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 98(2H, s), 5. 22(2H, s), 6. 53(1H, dd, J=3. 4, 1. 8 Hz), 6. 96-7. 01(3H, m), 7. 05-7. 23(5H, m), 7. 53-7. 63(2H, m)。

【 0 2 7 5 】 実施例 1 0 5
3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチルー 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 5 0 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) 、 エタノール (4 m l) およびテトラヒドロフラン (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を、希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチルー 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (1 5 0 m g , 収率 4 5 %) を得た。エタノールーヘキサンから再結晶した。融点 1 2 5 ~ 1 2 6 °C。

実施例 1 0 6
4 - (4 - クロロメチルフェノキシ) メチルー 5 - メチルー 2 - フェニルオキサゾール (7 . 1 3 g) 、 3 - イソプロピルー 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (6 . 1 7 g) 、 炭酸カリウム (4 . 7 2 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (7 0 m l) の混合物を、8 0 °C で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物、水酸化カリウム (4 . 8 3 g) およびエタノール (1 5 0 m l) の混合物を 5 時間還流した。減圧下、反応溶媒を除去した後、水を加え、続いて、希塩酸により酸性にした。得られた結晶をろ取し、3 - イソプロピルー 1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (1 1 . 3 9 g , 収率 7 8 %) を得た。テトラヒドロフランーヘキサンから再結晶した。融点 1 9 4 ~ 1 9 5 °C。

【 0 2 7 6 】 実施例 1 0 7
3 - イソプロピルー 1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (1 0 . 0 9 g) 、 ヨード

メタン (2 m l) 、 炭酸カリウム (4 . 8 3 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) の混合物を、8 0 °C で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 3 - イソプロピルー 1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸メチル (9 . 8 0 g , 収率 9 4 %) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 9 0 ~ 9 1 °C。

実施例 1 0 8
[3 - イソプロピルー 1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メタノール (2 . 0 2 g) 、 トリエチルアミン (0 . 8 m l) および酢酸エチル (3 0 m l) の混合物に、0 °C でメタンスルホニルクロリドを滴下し、室温で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をテトラヒドロフラン (2 0 m l) に溶解し、マロン酸ジエチル (2 . 3 5 g) と水素化ナトリウム (6 0 % , 油性 , 0 . 5 5 g) から別途調製されたマロン酸ジエチルナトリウム塩のテトラヒドロフラン (3 0 m l) 溶液に、0 °C で滴下した。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をエタノール (5 0 m l) に溶解し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 5 m l) を加え、6 0 °C で 2 時間かき混ぜた。減圧下、反応溶媒を除去した後、水を加え、続いて、希塩酸により酸性にした。得られた結晶をろ取し、水洗した後、ピリジン (5 0 m l) に溶解し、1 2 0 °C で 2 時間かき混ぜた。減圧下、ピリジンを除去した後、残留物を酢酸エチルに溶かし、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3 - [3 - イソプロピルー 1 - [4 - (5 - メチルー 2 - フェニルー 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (1 . 2 3 g , 収率 5 5 %) を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 9 7 ~ 9 8 °C。

【 0 2 7 7 】 実施例 1 0 9
4 - [(4 - クロロメチル) フェノキシメチル] - 5 - メチルー 2 - フェニルオキサゾール (9 1 0 m g) 、 3 - (3 - プロピルー 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (5 0 0 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 % , 油性 , 1 1 0 m g) を加え、1 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M

10

20

30

40

50

g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 4, 容積比) 溶出部から 3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -3-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (6 2 0 m g, 収率 5 3 %) を無色油状物として得た。NMR(CDC₁₃) δ: 0.97(3H, t, J=7.2 Hz), 1.21(3H, t, J=7.2 Hz), 1.60-1.75(2H, m), 2.43(3H, s), 2.45-2.59(4H, m), 2.66-2.75(2H, m), 4.10(2H, q, J=7.2 Hz), 4.98(2H, s), 5.14(2H, s), 6.94-7.04(3H, m), 7.11-7.16(2H, m), 7.42-7.45(3H, m), 7.98-8.04(2H, m)。

実施例 1 1 0

3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -3-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (6 1 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 6 m l)、エタノール (3 m l) およびテトラヒドロフラン (3 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -3-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (4 8 0 m g, 収率 8 0 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 3 ~ 1 5 4 °C。

【 0 2 7 8 】 実施例 1 1 1

実施例 1 0 9 記載のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、実施例 1 0 9 記載の化合物に続いて溶出されてくる部分から 3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (2 4 0 m g, 収率 2 1 %) を無色油状物として得た。NMR(CDC₁₃) δ: 0.89(3H, t, J=7.2 Hz), 1.24(3H, t, J=7.2 Hz), 1.35-1.47(2H, m), 2.42(3H, s), 2.43-2.58(4H, m), 2.67-2.75(2H, m), 4.13(2H, q, J=7.2 Hz), 4.96(2H, s), 5.20(2H, s), 6.91-7.06(4H, m), 7.33(1H, s), 7.41-7.45(3H, m), 7.98-8.03(2H, m)。

実施例 1 1 2

3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (2 1 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 m l)、エタノール (1 m l) およびテトラヒドロフラン (1 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3- [1- [4-

- [(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メトキシ] ベンジル] -5-プロピル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (1 7 0 m g, 収率 8 5 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 8 ~ 1 5 9 °C。

【 0 2 7 9 】 実施例 1 1 3

3- [1- [4- [3-メチル-1- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-4-イルメトキシ] ベンジル] -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (3 4 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 5 m l)、エタノール (2 m l) およびテトラヒドロフラン (2 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3- [1- [4- [3-メチル-1- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-4-イルメトキシ] ベンジル] -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (3 2 0 m g, 収率 8 8 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 1 ~ 1 3 2 °C。

実施例 1 1 4

3- (3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (1. 0 4 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (1 5 m l) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %, 油性, 2 0 0 m g) を加え、0 °C で 3 0 分間かき混ぜた。4- [2- (4-クロロメチルフェノキシ) エチル] -5-メチル-2-フェニルオキサゾール (1. 4 3 g) を反応混合物に加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 m l)、エタノール (5 m l) およびテトラヒドロフラン (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3- [1- [4- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (9 3 0 m g, 収率 7 1 %) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 2 ~ 1 4 3 °C。

【 0 2 8 0 】 実施例 1 1 5

3- (3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (8 9 0 m g) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %, 油性, 1 7 0 m g) を加え、0 °C で 3 0 分

10

20

30

40

50

間かき混ぜた。メタンスルホン酸 2-〔4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル〕エチル (2.79 g) を反応混合物に加え、90℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から 3-〔1-〔2-〔4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル (1.19 g, 収率 62%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 81~82℃。

実施例 116

3-〔1-〔2-〔4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル (900 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.4 ml)、エタノール (3 ml) およびテトラヒドロフラン (3 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3-〔1-〔2-〔4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)フェニル〕エチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸 (860 mg, 収率 91%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 85~86℃。

【0281】実施例 117

4-〔2-〔N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ〕エトキシ〕ベンジルアルコール (900 mg) のトルエン (30 ml) 溶液に、0℃で塩化チオニル (0.31 ml) を滴下した。室温で2時間かき混ぜた後、反応混合物を濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物と 3-〔3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル (860 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (15 ml) に溶解し、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、100 mg) を加え、室温で12時間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, 容積比) 溶出部から 3-〔1-〔4-〔2-〔N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ〕エトキシ〕ベンジル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル (0.75 g, 収率 68%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.17(3H, t, J=7.0 Hz), 2.46-2.54(2H, m), 2.89-2.97

(2H, m), 3.16(3H, s), 3.99(2H, t, J=5.4 Hz), 4.06(2H, q, J=7.0 Hz), 4.19(2H, t, J=5.4 Hz), 5.21(2H, s), 6.51-6.59(2H, m), 6.83-6.89(2H, m), 7.15-7.51(7H, m), 7.59-7.64(2H, m), 8.13-8.17(1H, m)。

実施例 118

3-〔1-〔4-〔2-〔N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ〕エトキシ〕ベンジル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル (750 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、エタノール (3 ml) およびテトラヒドロフラン (3 ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3-〔1-〔4-〔2-〔N-メチル-N-(2-ピリジル)アミノ〕エトキシ〕ベンジル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸 (610 mg, 収率 90%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 110~111℃。

【0282】実施例 119

2-クロロメチル-6-(2-フルオロベンジルオキシ)ナフタレン (540 mg) と 3-(3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸エチル (390 mg) を N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) に溶解し、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、70 mg) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を飽和食塩水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:4, 容積比) 溶出部から 3-〔1-〔6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル (0.58 g, 収率 72%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.14(3H, t, J=7.0 Hz), 2.47-2.50(2H, m), 2.91-2.98(2H, m), 4.04(2H, q, J=7.0 Hz), 5.25(2H, s), 7.06-7.77(16H, m)。

実施例 120

3-〔1-〔6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル (580 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.2 ml)、エタノール (3 ml) およびテトラヒドロフラン (3 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とし、得られた無色結晶をろ取し、3-〔1-〔6-(2-フルオロベンジルオキシ)-2-ナフチルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸 (450 mg, 収率 85%) を得た。エタノールから再結晶した。融点 152~153℃。

【0283】実施例 121

4- [4- (2-エトキシカルボニルエチル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イルメチル] 安息香酸 (500mg)、4-トリフルオロメチルベンジルアミン (250mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (210mg)、WSC (270mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を室温で13時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1規定塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (3:1, 容積比) 溶出部から3- [3-フェニル-1- [4- (4-トリフルオロメチルベンジルアミノカルボニル) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (550mg, 収率77%) を無色アモルファス状物質として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.18(3H, t, J=7.0 Hz), 2.47(3H, s), 2.53(2H, t, J=7.6 Hz), 2.95(2H, t, J=7.6 Hz), 4.07(2H, q, J=7.0 Hz), 4.52(2H, d, J=5.2 Hz), 5.33(2H, s), 6.83(1H, br. s), 7.24-7.47(9H, m), 7.60-7.65(2H, m), 7.76-7.81(2H, m), 7.96-8.01(2H, m)。

実施例 1 2 2

3- [3-フェニル-1- [4- (4-トリフルオロメチルベンジルアミノカルボニル) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (680mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.7ml)、エタノール (2ml) およびテトラヒドロフラン (2ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、3- [3-フェニル-1- [4- (4-トリフルオロメチルベンジルアミノカルボニル) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (620mg, 収率94%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点151~152℃。

【0284】 実施例 1 2 3

4- [4- (2-エトキシカルボニルエチル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イルメチル] 安息香酸 (500mg)、(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル) メチルアミン (260mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (210mg)、WSC (270mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を室温で13時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1規定塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた黄色結晶をろ取り、3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチルアミノカルボニル) ベンジル] -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (600mg, 収率87%) を得た。融点190~191℃。

ル-4-イル] プロピオン酸エチル (600mg, 収率87%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点190~191℃。

実施例 1 2 4

3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチルアミノカルボニル) ベンジル] -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (550mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (1.3ml)、エタノール (2ml) およびテトラヒドロフラン (2ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を希塩酸により酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメチルアミノカルボニル) ベンジル] -3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (500mg, 収率96%) を得た。アセトン-メタノールから再結晶した。融点177~178℃。

【0285】 実施例 1 2 5

3- [4- (2-エトキシカルボニルエチル) -3-フェニル-1H-ピラゾール-1-イルメチル] 安息香酸 (700mg)、4-トリフルオロメチルベンジルアミン (390mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (340mg)、WSC (430mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (30ml) の混合物を室温で18時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から3- [3-フェニル-1- [3- (4-トリフルオロメチルベンジルアミノカルボニル) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (900mg, 収率91%) を油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.13(3H, t, J=7 Hz), 2.52(2H, t, J=7.3 Hz), 2.96(2H, t, J=7.3 Hz), 3.98(2H, q, J=7 Hz), 4.68(2H, d, J=6 Hz), 5.35(2H, s), 6.80(1H, br. s), 7.25-7.65(13H, m), 7.7-7.8(1H, m)。

実施例 1 2 6

3- [3-フェニル-1- [3- (4-トリフルオロメチルベンジルアミノカルボニル) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (870mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、エタノール (6ml) およびテトラヒドロフラン (4ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸 (2ml) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、3- [3-フェニル-1- [3- (4-トリフルオロメチルベンジルアミノカルボニル) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (730mg, 収率89%) を得

た。アセトン－イソプロピルエーテルから再結晶した。融点 1 6 5 ～ 1 6 6 °C。

【 0 2 8 6 】 実施例 1 2 7
4－[4－(2－エトキシカルボニルエチル)－3－フェニル－1H－ピラゾール－1－イルメチル] 安息香酸 (3 0 0 m g)、2－ピコリルアミン (9 5 m g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール (1 3 0 m g)、WSC (1 7 0 m g) および N, N－ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を室温で 2. 5 日間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－メタノール (5 0 : 1, 容積比) 溶出部から 3－[3－フェニル－1－[3－(2－ピコリルアミノカルボニル) ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル] プロピオン酸エチル (2 0 0 m g, 収率 5 4 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1. 17(3H, t, J=7. 2 Hz), 2. 53(2H, t, J=7. 6 Hz), 2. 96(2H, t, J=7. 6 Hz), 4. 06(2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 76(2H, d, J=4. 8 Hz), 5. 36(2H, s), 7. 18-7. 49(7H, m), 7. 61-7. 84(6H, m), 8. 53(1H, d, J=4. 0 Hz)。

実施例 1 2 8
3－[3－フェニル－1－[3－(2－ピコリルアミノカルボニル) ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル] プロピオン酸エチル (1 8 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0. 7 7 m l)、エタノール (1 m l) およびテトラヒドロフラン (1 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (0. 7 7 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3－[3－フェニル－1－[3－(2－ピコリルアミノカルボニル) ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル] プロピオン酸 (1 2 0 m g, 収率 7 1 %) を得た。酢酸エチル－ヘキサンから再結晶した。融点 8 3 ～ 8 5 °C (分解)。

【 0 2 8 7 】 実施例 1 2 9
4－[4－(2－エトキシカルボニルエチル)－3－フェニル－1H－ピラゾール－1－イルメチル] 安息香酸 (4 0 0 m g)、2－アミノピリジン (1 2 0 m g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 0 0 m g)、WSC (2 5 0 m g) および N, N－ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を室温で 2. 5 日間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 規定塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン (5 : 1, 容積比) 溶出部から 3－[3－フェニル－1－[3－(2－ピリジルアミノカルボニル) ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル] プロピオン酸エチル (2 0 0 m g, 収

率 4 0 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1. 18(3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 54(2H, t, J=7. 4 Hz), 2. 97(2H, t, J=7. 4 Hz), 4. 08(2H, q, J=7. 0 Hz), 5. 37(2H, s), 7. 05-7. 12(1H, m), 7. 26-7. 86(11H, m), 8. 30-8. 39(2H, m), 8. 56(1H, br. s)。

実施例 1 3 0
3－[3－フェニル－1－[3－(2－ピリジルアミノカルボニル) ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル] プロピオン酸エチル (2 0 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (0. 8 8 m l)、エタノール (1 m l) およびテトラヒドロフラン (1 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (0. 8 8 m l) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3－[3－フェニル－1－[3－(2－ピリジルアミノカルボニル) ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル] プロピオン酸 (1 1 0 m g, 収率 5 8 %) を得た。テトラヒドロフラン－ヘキサンから再結晶した。融点 1 8 7 ～ 1 8 8 °C。

【 0 2 8 8 】 実施例 1 3 1
4－[4－(2－エトキシカルボニルエチル)－3－フェニル－1H－ピラゾール－1－イルメチル] 安息香酸 (4 0 0 m g)、2－(2－ピリジル) エチルアミン (1 7 0 m g)、1－ヒドロキシベンゾトリアゾール (2 0 0 m g)、WSC (2 5 0 m g) および N, N－ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を室温で 2. 5 日間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 規定塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－メタノール (5 0 : 1, 容積比) 溶出部から 3－[3－フェニル－1－[3－[2－(2－ピリジル) エチルアミノカルボニル] ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル] プロピオン酸エチル (4 6 0 m g, 収率 8 7 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1. 17(3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 52(2H, t, J=7. 6 Hz), 2. 95(2H, t, J=7. 6 Hz), 3. 08(2H, t, J=6. 0 Hz), 3. 85(2H, q, J=6. 0 Hz), 4. 06(2H, q, J=7. 0 Hz), 5. 33(2H, s), 7. 07-7. 72(13H, m), 8. 49(1H, d, J=4. 0 Hz)。

実施例 1 3 2
3－[3－フェニル－1－[3－[2－(2－ピリジル) エチルアミノカルボニル] ベンジル]－1H－ピラゾール－4－イル] プロピオン酸エチル (4 5 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l)、エタノール (2 m l) およびテトラヒドロフラン (2 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (2 m l) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取し、3－[3

ーフェニルー1ー〔3ー〔2ー（2ーピリジル）エチル
アミノカルボニル〕ベンジル〕ー1Hーピラゾールー4
ーイル〕プロピオン酸（400mg，収率95％）を得
た。テトラヒドロフランーヘキサンから再結晶した。融
点166～167℃。

【0289】実施例133
4ー〔4ー（2ーエトキシカルボニルエチル）ー3ーフ
ェニルー1Hーピラゾールー1ーイルメチル〕安息香酸
（400mg）、3ーアミノピリジン（160mg）、
1ーヒドロキシベンゾトリアゾール（200mg）、W
SC（250mg）およびN，Nージメチルホルムアミ
ド（10ml）の混合物を室温で2．5日間かき混ぜ
た。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢
酸エチル層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1規定
塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）
後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラ
フィーに付し、酢酸エチルーメタノール（50：1，容
積比）溶出部から3ー〔3ーフェニルー1ー〔3ー（3
ーピリジルアミノカルボニル）ベンジル〕ー1Hーピラ
ゾールー4ーイル〕プロピオン酸エチル（280mg，
収率56％）を無色結晶として得た。融点111～11
2℃。

実施例134
3ー〔3ーフェニルー1ー〔3ー（3ーピリジルアミノ
カルボニル）ベンジル〕ー1Hーピラゾールー4ーイ
ル〕プロピオン酸エチル（230mg）、1規定水酸化
ナトリウム水溶液（1．2ml）、エタノール（2m
l）およびテトラヒドロフラン（2ml）の混合物を室
温で1時間かき混ぜた。反応混合物に1規定塩酸（1．
2ml）を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチ
ル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃
縮した。得られた結晶をろ取り、3ー〔3ーフェニルー
1ー〔3ー（3ーピリジルアミノカルボニル）ベンジ
ル〕ー1Hーピラゾールー4ーイル〕プロピオン酸（1
90mg，収率86％）を得た。テトラヒドロフランー
ヘキサンから再結晶した。融点131～132℃。

【0290】実施例135
2ー（4ーベンジルオキシフェニル）エタノール（1．
19g）、トリエチルアミン（700mg）および酢酸
エチル（30ml）の混合物に、メタンスルホニルクロ
リド（790mg）を0℃で滴下した後、室温で2時間
かき混ぜた。反応混合物を水、飽和炭酸水素ナトリウム
水溶液、1規定塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥
（MgSO₄）後、濃縮した。残留物、（3ーフェニル
ー1Hーピラゾールー4ーイル）酢酸エチル（1．0
g）およびN，Nージメチルホルムアミド（50ml）
の混合物に、0℃で水素化ナトリウム（60％、油性、
190mg）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混
合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層
は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮し

た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付
し、ジエチルエーテルーヘキサン（2：3，容積比）溶
出部から〔1ー〔2ー（4ーベンジルオキシフェニル）
エチル〕ー3ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイ
ル〕酢酸エチル（0．45g，収率24％）を無色油状
物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.22(3H，t，J=7.0 Hz)，
3.15(2H，t，J=7.4 Hz)，3.57(2H，s)，4.13(2H，q，J
=7.0 Hz)，4.31(2H，t，J=7.4 Hz)，5.05(2H，s)，6.87-
6.92(2H，m)，7.02-7.07(2H，m)，7.31-7.47(9H，m)，7.
58-7.64(2H，m)。

実施例136
〔1ー〔2ー（4ーヒドロキシフェニル）エチル〕ー3
ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイル〕酢酸エチル
（400mg）のN，Nージメチルホルムアミド（10
ml）溶液に、0℃で水素化ナトリウム（60％、油
性、50mg）を加え、室温で30分間かき混ぜた。そ
の中に、4ークロロメチルー5ーメチルー2ーフェニル
オキサゾール（290mg）を加え、室温で15時間か
き混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し
た。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgS
O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：3，
容積比）溶出部から〔1ー〔2ー〔4ー（5ーメチルー
2ーフェニルー4ーオキサゾリルメトキシ）フェニル〕
エチル〕ー3ーフェニルー1Hーピラゾールー4ーイ
ル〕酢酸エチル（260mg，収率46％）を無色油状
物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.22(3H，t，J=7.0 Hz)，
2.43(3H，s)，3.15(2H，t，J=7.4 Hz)，3.57(2H，s)，
4.13(2H，q，J=7.0 Hz)，4.31(2H，t，J=7.4 Hz)，4.97
(2H，s)，6.91-6.96(2H，m)，7.03-7.08(2H，m)，7.26-
7.45(7H，m)，7.58-7.63(2H，m)，7.99-8.04(2H，m)。

【0291】実施例137
〔1ー〔2ー〔4ー（5ーメチルー2ーフェニルー4ー
オキサゾリルメトキシ）フェニル〕エチル〕ー3ーフェ
ニルー1Hーピラゾールー4ーイル〕酢酸エチル（26
0mg）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（1ml）、
エタノール（2ml）およびテトラヒドロフラン（2m
l）の混合物を室温で1時間かき混ぜた。反応混合物に
1規定塩酸（1ml）を加えた後、酢酸エチルで抽出し
た。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgS
O₄）後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、〔1ー
〔2ー〔4ー（5ーメチルー2ーフェニルー4ーオキサ
ゾリルメトキシ）フェニル〕エチル〕ー3ーフェニルー
1Hーピラゾールー4ーイル〕酢酸（170mg，収率
68％）を得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶し
た。融点104～105℃。

実施例138
4ー（4ークロロメチルフェノキシ）メチルー5ーメチ
ルー2ーフェニルオキサゾール（3．55g）、1Hー
ピラゾールー4ーカルボン酸エチル（1．50g）、炭

酸カリウム (2 . 7 6 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 5 m l) の混合物を、室温で 2 4 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (3 . 7 9 g , 収率 9 1 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 8 ~ 1 0 9 ° C。

【 0 2 9 2 】実施例 1 3 9
ジエチルホスホノ酢酸エチル (1 . 6 7 m l) のテトラヒドロフラン (2 0 m l) 溶液に、0 ° C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、3 3 6 m g) を加え、0 ° C で 3 0 分間かき混ぜた。その中に、1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (2 . 6 1 g) のテトラヒドロフラン (2 0 m l) 溶液を 0 ° C で滴下し、室温で 1 5 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、E - 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (2 . 7 8 g , 収率 9 0 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 2 ~ 1 1 3 ° C。

実施例 1 4 0
E - 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (8 8 7 m g) 、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 m l) 、エタノール (8 m l) およびテトラヒドロフラン (8 m l) の混合物を 4 0 ° C で 3 時間かき混ぜた。反応混合物を 1 規定塩酸で酸性とした後、得られた結晶をろ取り、E - 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸 (6 7 2 m g , 収率 8 1 %) を得た。エタノールから再結晶した。融点 1 8 6 ~ 1 8 7 ° C。

【 0 2 9 3 】実施例 1 4 1
E - 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (1 . 7 8 g) 、5 % パラジウム - 炭素 (2 . 0 g) 、エタノール (2 0 m l) およびテトラヒドロフラン (2 0 m l) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 1 時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム - 炭素を除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4

- イル] プロピオン酸エチル (1 . 5 7 g , 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1. 21 (3 H , t , J = 7. 0 Hz) , 2. 42 (3 H , s) , 2. 52 (2 H , t , J = 7. 2 Hz) , 2. 77 (2 H , t , J = 7. 2 Hz) , 4. 10 (2 H , q , J = 7. 0 Hz) , 4. 97 (2 H , s) , 5. 17 (2 H , s) , 6. 98 (2 H , d , J = 8. 6 Hz) , 7. 15 (1 H , s) , 7. 18 (2 H , d , J = 8. 6 Hz) , 7. 36 (1 H , s) , 7. 39 - 7. 46 (3 H , m) , 7. 97 - 8. 03 (2 H , m) 。

実施例 1 4 2
3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 3 4 g) 、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 m l) 、エタノール (1 2 m l) およびテトラヒドロフラン (1 2 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に 1 規定塩酸 (6 m l) を加えた後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (1 . 2 1 g , 収率 9 7 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 4 ~ 1 2 5 ° C。

【 0 2 9 4 】実施例 1 4 3
3 , 5 - ジメチル - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (9 0 0 m g) とジエチルホスホノ酢酸エチル (1 . 1 0 g) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) 溶液に、0 ° C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、2 0 0 m g) を加え、室温で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、E - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (7 4 0 m g) を得た。母液を濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 3 , 容積比) 溶出部から、さらに 1 5 0 m g の結晶を得た。合計 8 9 0 m g (収率 8 7 %) 。酢酸エチル - イソルロピルエーテルから再結晶した。融点 9 8 ~ 9 9 ° C。

実施例 1 4 4
E - 3 - [3 , 5 - ジメチル - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (8 0 0 m g) 、5 % パラジウム - 炭素 (4 0 0 m g) 、エタノール (3 0 m l) およびテトラヒドロフラン (1 0 m l) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 1 時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム - 炭素を除去した後、母液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 :

1, 容積比) 溶出部から 3- [3, 5-ジメチル-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (770mg, 収率96%) を無色油状物として得た。NMR(CDC1₃) δ: 1.22(3H, t, J=7 Hz), 2.09(3H, s), 2.22(3H, s), 2.35-2.5(5H, m), 2.6-2.75(2H, m), 4.09(2H, q, J=7 Hz), 4.96(2H, s), 5.14(2H, s), 6.94(2H, d, J=9 Hz), 7.02(2H, d, J=9 Hz), 7.4-7.5(3H, m), 7.95-8.1(2H, m)。

【0295】実施例145

3- [3, 5-ジメチル-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (760mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5ml)、エタノール (5ml) およびテトラヒドロフラン (5ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1規定塩酸を加えて酸性にし、析出した結晶をろ取した。メタノール-酢酸エチルから再結晶して、3- [3, 5-ジメチル-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (550mg, 収率77%) を得た。融点170~171℃。

実施例146

[1-[2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸エチル (440mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、エタノール (2ml) およびテトラヒドロフラン (2ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を1規定塩酸により酸性とした後、得られた結晶をろ取し、[1-[2-(4-ベンジルオキシフェニル) エチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] 酢酸 (350mg, 収率85%) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点199~200℃。

【0296】実施例147

3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (12.18g)、4-(4-クロロメチルフェノキシメチル)-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (55.11g)、炭酸カリウム (25.52g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (300ml) の混合物を90℃で8時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチ

ル (48.16g, 収率87%) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点118~119℃。

実施例148

1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (25.20g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (9.50g) およびN,N-ジメチルホルムアミド (200ml) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、1.68g) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、得られた結晶をろ取し、E-3-[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] プロペン酸エチル (25.58g, 収率92%) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点148~149℃。

【0297】実施例149

E-3-[1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-3-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ]-1H-ピラゾール-4-イル] プロペン酸エチル (24.15g)、5%パラジウム-炭素 (34.22g) およびテトラヒドロフラン (400ml) の混合物を、水素雰囲気下、室温で終夜かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:1, 容積比) 溶出部から3-[3-ヒドロキシ-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (13.93g, 収率92%) を無色結晶として得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点137~138℃。

実施例150

3-[3-ヒドロキシ-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (650mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (10ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-ヒドロキシ-1-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (560mg, 収率91%) を

得た。テトラヒドロフランーヘキサンから再結晶した。融点 1 9 7 ~ 1 9 8 °C。

【 0 2 9 8 】 実施例 1 5 1
3 - [3 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 0 0 g) のテトラヒドロフラン (8 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 1 0 0 m g) を 0 °C で加えた後、 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に N - フェニルトリフルオロメタンスルホニイミド (9 3 0 m g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、 1 規定塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - トリフルオロメタンスルホニルオキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 3 1 g , 収率 1 0 0 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 1. 20 (3H, t, J=7.0 Hz), 2. 43 (3H, s), 2. 48-2. 56 (2H, m), 2. 69-2. 76 (2H, m), 4. 09 (2H, q, J=7.0 Hz), 4. 99 (2H, s), 5. 10 (2H, s), 6. 98-7. 02 (2H, m), 7. 11-7. 20 (3H, m), 7. 42-7. 4 6 (3H, m), 7. 99-8. 04 (2H, m)。

実施例 1 5 2
3 - [3 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (4 6 2 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 4 0 . 0 m g) を 0 °C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物にヨードメタン (0 . 1 8 7 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - メトキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 8 2 m g , 収率 8 0 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 1. 21 (3H, t, J=7.2 Hz), 2. 43 (3H, s), 2. 46-2. 54 (2H, m), 2. 60-2. 68 (2H, m), 3. 90 (3H, s), 4. 09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4. 98 (2H, s), 5. 01 (2H, s), 6. 93 (1H, s), 6. 98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7. 15 (2H, d, J=8.8 H z), 7. 40-7. 47 (3H, m), 7. 99-8. 04 (2H, m)。

【 0 2 9 9 】 実施例 1 5 3
3 - [3 - メトキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H

10

20

30

40

50

168
- ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 8 0 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) 、テトラヒドロフラン (4 m l) およびエタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 3 - [3 - メトキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (3 1 9 m g , 収率 8 9 %) を得た。エタノールーヘキサンから再結晶した。融点 1 2 7 ~ 1 2 8 °C。

実施例 1 5 4
3 - [3 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (4 6 2 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 4 0 . 0 m g) を 0 °C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物にヨードエタン (0 . 2 4 0 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (4 5 2 m g , 収率 9 2 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 1. 21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1. 36 (3H, t, J=7.0 Hz), 2. 43 (3H, s), 2. 47-2. 55 (2H, m), 2. 61-2. 69 (2H, m), 4. 09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4. 23 (2H, q, J=7.0 Hz), 4. 98 (2H, s), 5. 00 (2H, s), 6. 93 (1H, s), 6. 97 (2H, d, J=8.8Hz), 7. 14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7. 40-7. 47 (3H, m), 7. 97-8. 06 (2H, m)。

【 0 3 0 0 】 実施例 1 5 5
3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (4 4 1 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) 、テトラヒドロフラン (4 m l) およびエタノール (4 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (3 2 8 m g , 収率 7 9 %) を得た。エタノールーヘキサンから再結晶した。融点 9 6 ~ 9 7 °C。

実施例 1 5 6

3- [3-ヒドロキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (710mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、72.0mg) を0℃で加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物にヨードプロパン (0.33g) を加え、室温で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -3-プロピルオキシ-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (0.59g, 収率81%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点108~109℃。

【0301】実施例 1 5 7

3- [3-ヒドロキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (700mg)、炭酸カリウム (250mg)、ヨードイソプロパン (1.03g) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) の混合物を、80~90℃で4時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から3- [3-イソプロポキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (460mg, 収率60%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.21 (3H, t, J=7 Hz), 1.32 (6H, d, J=6 Hz), 2.43 (3H, s), 2.45-2.7 (4H, m), 4.09 (2H, q, J=7 Hz), 4.75-4.95 (1H, m), 4.98 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.92 (1H, s), 6.97 (2H, d, J=9 Hz), 7.14 (2H, d, J=9 Hz), 7.4-7.5 (3H, m), 7.95-8.1 (2H, m)。

実施例 1 5 8

3- [3-イソプロポキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (440mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5m

l)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-イソプロポキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (380mg, 収率91%) を得た。アセトン-イソプロピルエーテルから再結晶した。融点106~107℃。

【0302】実施例 1 5 9

3- [3-ヒドロキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (500mg)、炭酸カリウム (165mg)、臭化ベンジル (205mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を、80℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から3- [3-ベンジルオキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (385mg, 収率64%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.19 (3H, t, J=7 Hz), 2.44 (3H, s), 2.45-2.7 (4H, m), 4.07 (2H, q, J=7 Hz), 4.99 (2H, s), 5.03 (2H, s), 5.24 (2H, s), 6.96 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=9 Hz), 7.14 (2H, d, J=9 Hz), 7.3-7.5 (8H, m), 7.95-8.1 (2H, m)。

実施例 1 6 0

3- [3-ベンジルオキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (380mg、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (3ml) およびエタノール (3ml) の混合物を室温で1時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5ml) を加え、析出した無色結晶をろ取した。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶して、3- [3-ベンジルオキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (300mg, 収率83%) を得た。融点108~109℃。

【0303】実施例 1 6 1

3- [3-ヒドロキシ-1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (1.00g) のN, N-ジメチルホルムアミド (80ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、100mg) を0℃で加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反

10

20

30

40

50

応混合物に 2-クロロ-5-トリフルオロメチルピリジン (0.45 g) を加え、90℃で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (10 ml) の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3- [1- [4- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) ベンジル] -3- (5-トリフルオロメチル-2-ピリジルオキシ) -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (960 mg, 収率 76%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 107~108℃。

実施例 162

3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (5.50 g)、4- (4-クロロメチルフェノキシメチル) -2- (2-フリル) -5-メチルオキサゾール (22.85 g)、炭酸カリウム (15.11 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (200 ml) の混合物を 90℃で 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 1- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジル] -3- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジルオキシ] -1H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (19.96 g, 収率 82%) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 133~134℃。

【0304】実施例 163

1- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジル] -3- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジルオキシ] -1H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (14.09 g)、ジエチルホスホノ酢酸エチル (5.88 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (100 ml) の混合物に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、1.01 g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を氷水に注ぎ、得られた結晶をろ取り、E-3- [1- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジル] -3- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジルオキシ] -1H-ピラゾール

ル-4-イル] プロペン酸エチル (13.91 g, 収率 89%) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 138~139℃。

実施例 164

E-3- [1- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジル] -3- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジルオキシ] -1H-ピラゾール-4-イル] プロペン酸エチル (12.5 g)、5%パラジウム-炭素 (20.0 g)、エタノール (200 ml) およびテトラヒドロフラン (200 ml) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 7 時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取り、3- [1- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジル] -3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (4.40 g, 収率 56%) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 145~146℃。

【0305】実施例 165

3- [1- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジル] -3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (4.29 g) のテトラヒドロフラン (100 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、420 mg) を 0℃で加えた後、10 分間かき混ぜた。反応混合物に、N-フェニルトリフルオロメタンスルホンイミド (3.75 g) を加え、0℃で 20 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、1 規定塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 3- [1- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジル] -3-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (5.02 g, 収率 91%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.42 (3H, s), 2.53 (2H, t, J=7.0 Hz), 2.73 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.98 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=3.6, 1.8 Hz), 6.96-7.01 (3H, m), 7.12 (1H, s), 7.17 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J=1.8, 0.8 Hz)。

実施例 166

3- [1- [4- [2- (2-フリル) -5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ] ベンジル] -3-ヒドロキシ-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (452 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、4

0. 0 m g) を 0℃で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物にヨードエタン (0. 2 4 0 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 4 8 m g, 収率 7 3 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.47(3H, s), 2.48-2.55 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.97 (2H, s), 5.00 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=3.6, 2.0 Hz), 6.92-6.99 (4H, m), 7.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J=2.0, 0.6 Hz)。

【0306】実施例 167

3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 8 1 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびエタノール (4 m l) の混合物を室温で 4 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (3 2 7 m g, 収率 9 1 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 9 ~ 1 3 0℃。

実施例 168

3 - [1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (4 5 2 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %, 油性、4 0. 0 m g) を 0℃で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に臭化ベンジル (0. 1 7 8 m l) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - [3 - ベンジルオキシ - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 8 3 m g, 収率 7 1 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.42

(3H, s), 2.47-2.55 (2H, m), 2.63-2.71 (2H, m), 4.07 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.97 (2H, s), 5.02(2H, s), 5.23 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=3.6, 1.8 Hz), 6.90-6.99 (4H, m), 7.13 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.27-7.47 (5H, m), 7.54 (1H, dd, J=1.8, 1.0 Hz)。

【0307】実施例 169

3 - [3 - ベンジルオキシ - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (3 7 9 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l)、テトラヒドロフラン (4 m l) およびエタノール (4 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取りし、3 - [3 - ベンジルオキシ - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (2 9 9 m g, 収率 8 3 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 4 ~ 1 0 5℃。

実施例 170

3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (1. 5 9 g)、4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンジルクロリド (1. 9 7 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 %, 油性、0. 3 0 g) を 0℃で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 3 - [1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンジル) - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (2. 9 3 g, 収率 8 9 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36(3H, t, J=7.0 Hz), 2.46-2.54 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.08 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.97 (2H, s), 5.14 (2H, s), 6.66 (1H, dd, J=8.4, 2.0 Hz), 6.76 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.93 (1H, s), 7.28-7.44 (5H, m)。

【0308】実施例 171

3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 0 5 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %, 油性、5 8. 0 m g) を 0℃で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に 4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (3 0 1 m g) を加え、6 0℃で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注

50

ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (6 6 1 m g, 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。NMR(CDC l₃) δ : 1.22 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.41 (3H, s), 2.47-2.55 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.00 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.72 (1H, dd, J=8.2, 2.2 Hz), 6.76 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.95 (1H, s), 7.00 (1H, d, J=8.2 Hz), 7.40-7.46 (3H, m), 7.98-8.03 (2H, m)。

実施例 1 7 2

3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (6 6 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l)、テトラヒドロフラン (6 m l) およびエタノール (6 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - メトキシ - 4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (5 1 0 m g, 収率 8 2 %) を得た。エタノールーヘキサンから再結晶した。融点 1 2 2 ~ 1 2 3 °C。

【 0 3 0 9 】 実施例 1 7 3

3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 0 5 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %, 油性, 5 8 . 0 m g) を 0 °C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に 4 - クロロメチル - 2 - (2 - フリル) - 5 - メチルオキサゾール (5 7 3 m g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] - 3 - メトキシベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 6 4 m g, 収率 7 6 %) を黄色油状物として得た。NMR(CDC l₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.40 (3H, s), 2.47-2.55 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.09

(2H, q, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.99 (2H, s), 5.03 (2H, s), 6.52 (1H, dd, J=3.6, 1.8 Hz), 6.71 (1H, dd, J=8.2, 2.0 Hz), 6.75 (1H, d, J=2.0 Hz), 6.94 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.2 Hz), 6.96 (1H, dd, J=3.6, 0.8 Hz), 7.53 (1H, dd, J=1.8, 0.8 Hz)。

実施例 1 7 4

3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] - 3 - メトキシベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 6 1 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] - 3 - メトキシベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (5 0 6 m g, 収率 9 6 %) を得た。エタノールーヘキサンから再結晶した。融点 1 3 3 ~ 1 3 4 °C。

【 0 3 1 0 】 実施例 1 7 5

3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 0 5 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6 0 %, 油性, 5 8 . 0 m g) を 0 °C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に 4 - クロロメチル - 5 - メチル - 2 - (2 - チエニル) オキサゾール (3 1 0 m g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - メトキシ - 4 - [5 - メチル - 2 - (2 - チエニル) - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 0 0 m g, 収率 6 6 %) を無色油状物として得た。NMR(CDC l₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.39 (3H, s), 2.47-2.55 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.82 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.23 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.99 (2H, s), 5.01 (2H, s), 6.71 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 6.75 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.94 (1H, s), 6.96 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.09 (1H, dd, J=4.8, 3.6 Hz), 7.39 (1H, dd, J=4.8, 1.2 Hz), 7.62 (1H, dd, J=3.6, 1.2 Hz)。

実施例 1 7 6

3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - メトキシ - 4 - [5 -

10

20

30

40

50

メチルー 2 - (2 - チエニル) - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (4 9 9 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 m l) 、 テトラヒドロフラン (4 m l) およびエタノール (4 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (2 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、 3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - メトキシ - 4 - [5 - メチルー 2 - (2 - チエニル) - 4 - オキサゾリルメトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (3 9 2 m g , 収率 8 3 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 3 ~ 1 2 4 ° C。

【 0 3 1 1 】 実施例 1 7 7

3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシ - 3 - メトキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 0 5 m g) 、 3 - ピコリルクロリド塩酸塩 (4 7 6 m g) 、 炭酸カリウム (6 0 1 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 3 1 m g , 収率 8 3 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.47-2.55 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.99 (2H, s), 5.13 (2H, s), 6.68 (1H, dd, J=8.0, 2.2 Hz), 6.77 (1H, d, J=2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.0 Hz), 6.95 (1H, s), 7.31 (1H, dd, J=8.0, 4.8 Hz), 7.79 (1H, dt, J=8.0, 1.8 Hz), 8.57 (1H, d, J=4.8 Hz), 8.67 (1H, s)。

実施例 1 7 8

3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 2 7 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 m l) 、 テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (2 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、 3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - メトキシ - 4 - (3 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (3 8 1 m g , 収率 7 7 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 4 ~ 1 2 5 ° C。

【 0 3 1 2 】 実施例 1 7 9

3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (1 . 5 0 g) 、 4 - ベンジルオキシベンジルクロリド (1 . 8 1 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 % 、 油性 、 0 . 3 5 g) を 0 ° C で加えた後、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (2 . 7 6 g , 収率 9 6 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.44-2.70 (4H, m), 4.09 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.25 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.03 (2H, s), 5.05 (2H, s), 6.88-6.98 (3H, m), 7.09-7.19 (2H, m), 7.30-7.48 (5H, m)。

実施例 1 8 0

3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (4 9 0 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l) 、 テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、 3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (4 3 0 m g , 収率 9 4 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 5 ~ 1 1 6 ° C。

【 0 3 1 3 】 実施例 1 8 1

3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 5 0 g) 、 4 - クロロメチルー 2 - フェニルチアゾール (1 . 0 5 g) 、 炭酸カリウム (1 . 3 0 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 m l) 、 テトラヒドロフラン (1 0 m l) およびエタノール (1 0 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (1 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (2 - フ

フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (1. 6 0 g, 収率 7 3 %) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 4 ~ 1 1 5 °C。

実施例 1 8 2

3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (1. 2 0 g)、4 - クロロメチル-5-メチル-2-フェニルチアゾール (0. 9 5 g)、炭酸カリウム (1. 0 6 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物を、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 m l)、テトラヒドロフラン (1 0 m l) およびエタノール (1 0 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (1 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (5 - メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (1. 4 6 g, 収率 8 1 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 7 3 ~ 7 4 °C。

【0 3 1 4】実施例 1 8 3

3 - (3 - エトキシ - 1 H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (3 1 8 m g)、5 - クロロメチル-2 - (5 - メチル-2 - フェニル-4 - オキサゾリルメトキシ) ピリジン (4 7 2 m g) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、6 0. 0 m g) を 0 °C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - (5 - メチル-2 - フェニル-4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (6 5 1 m g, 収率 8 8 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1. 21 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 36 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 47-2. 55 (5H, m), 2. 61-2. 69 (2H, m), 4. 09 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 21 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 98 (2H, s), 5. 28 (2H, s), 6. 77 (1H, d, J=8. 4 Hz), 6. 97 (1H, s), 7. 39-7. 46 (4H, m), 7. 98-8. 04 (3H, m)。

実施例 1 8 4

3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - (5 - メチル-2 - フェニル-4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (6 3 8 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2. 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - (5 - メチル-2 - フェニル-4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (4 9 5 m g, 収率 8 2 %) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 3 ~ 1 4 4 °C。

【0 3 1 5】実施例 1 8 5

3 - (3 - エトキシ - 1 H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (3 1 8 m g)、4 - (4 - クロロメチルフェノキシメチル) - 2 - フェニルオキサゾール (4 5 0 m g) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、6 0. 0 m g) を 0 °C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (2 - フェニル-4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (6 1 6 m g, 収率 8 6 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 8 0 ~ 8 1 °C。

実施例 1 8 6

3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (2 - フェニル-4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (5 2 3 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2. 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2. 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (2 - フェニル-4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (4 5 6 m g, 収率 9 3 %) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 5 ~ 1 3 6 °C。

【0 3 1 6】実施例 1 8 7

3 - (3 - エトキシ - 1 H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (4 1 5 m g)、3 - (4 - クロロメチルフェノキシメチル) ピリジン (5 5 4 m g) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、8 0. 0 m g) を 0 °C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混

合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から3-〔3-エトキシ-1-〔4-（3-ピリジルメトキシ）ベンジル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（340mg，収率55%）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.47-2.55 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.00 (2H, s), 5.07 (2H, s), 6.92 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.32 (1H, dd, J=7.4, 4.8 Hz), 7.77 (1H, dt, J=7.4, 2.0 Hz), 8.59 (1H, dd, J=4.8, 2.0 Hz), 8.68 (1H, d, J=2.0 Hz)。

実施例 1 8 8

3-〔3-エトキシ-1-〔4-（3-ピリジルメトキシ）ベンジル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（340mg）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（2ml）、テトラヒドロフラン（4ml）およびエタノール（4ml）の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸（2ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-〔3-エトキシ-1-〔4-（3-ピリジルメトキシ）ベンジル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸（260mg，収率82%）を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点120～121℃。

【0317】実施例 1 8 9

3-（3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル）プロピオン酸エチル（300mg）、4-（4-クロロメチルフェノキシメチル）-5-メチル-2-（2-チエニル）オキサゾール（450mg）およびN，N-ジメチルホルムアミド（5ml）の混合物に、水素化ナトリウム（60%、油性、70.0mg）を0℃で加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：2，容積比）溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液（5ml）、テトラヒドロフラン（5ml）およびエタノール（5ml）の混合物を室温で終夜かき混ぜた後、1規定塩酸（5ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-〔3-エトキシ-1-〔4-〔5-メチル-2-（2-チエニル）-4-オキサゾリルメトキシ〕ベンジル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸（460mg，収率70%）を得た。アセトン-ヘキサ

ンから再結晶した。融点156～157℃。

実施例 1 9 0

3-（3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル）プロピオン酸エチル（415mg）、2-〔N-〔2-（4-クロロメチルフェノキシ）エチル〕-N-メチルアミノ〕ピリジン（554mg）およびN，N-ジメチルホルムアミド（10ml）の混合物に、水素化ナトリウム（60%、油性、80.0mg）を0℃で加えた後、室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から3-〔3-エトキシ-1-〔4-〔2-〔N-メチル-N-（2-ピリジル）アミノ〕エトキシ〕ベンジル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（771mg，収率85%）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.47-2.54 (2H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 3.14 (3H, s), 3.97 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.08 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.17 (2H, t, J=5.6 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.97 (2H, s), 6.49-6.58 (2H, m), 6.84 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.89 (1H, s), 7.10 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.45 (1H, ddd, J=8.6, 7.2, 1.8Hz), 8.15 (1H, ddd, J=5.0, 1.8, 1.0 Hz)。

【0318】実施例 1 9 1

3-〔3-エトキシ-1-〔4-〔2-〔N-メチル-N-（2-ピリジル）アミノ〕エトキシ〕ベンジル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（769mg）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（4ml）、テトラヒドロフラン（8ml）およびエタノール（8ml）の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸（4ml）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から3-〔3-エトキシ-1-〔4-〔2-〔N-メチル-N-（2-ピリジル）アミノ〕エトキシ〕ベンジル〕-1H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸（402mg，収率56%）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.34 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.50-2.68 (4H, m), 3.12 (3H, s), 3.94 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.4 Hz), 4.21 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.97 (2H, s), 6.50-6.58 (2H, m), 6.82 (2H, d, J=8.8Hz), 6.90 (1H, s), 7.08 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (1H, ddd, J=8.6, 7.2, 2.0 Hz), 8.15 (1H, ddd, J=7.2, 2.0, 1.0 Hz)。

実施例 1 9 2

3-（3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル）プロピオン酸エチル（318mg）、2-〔4-（4-クロロメチルフェノキシ）ピペリジン-1-イル〕ピリジ

50

ン (4 0 4 m g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、 6 0 . 0 m g) を 0 ° C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (6 0 9 m g , 収率 8 5 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1.21 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.37 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.76-1.93 (2H, m), 1.98-2.12 (2H, m), 2.48-2.55 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 3.39-3.49 (2H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 4.09 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.23 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.46-4.57 (1H, m), 4.99 (2H, s), 6.60 (1H, ddd, J = 7.0, 5.0, 0.8 Hz), 6.69 (1H, dt, J = 8.8, 0.8 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.93 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.47 (1H, ddd, J = 8.8, 7.0, 1.8 Hz), 8.19 (1 H, ddd, J = 5.0, 1.8, 0.8 Hz)。

【 0 3 1 9 】 実施例 1 9 3
3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 9 8 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [1 - (2 - ピリジル) ピペリジン - 4 - イルオキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (4 0 8 m g , 収率 7 2 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 2 ~ 1 4 3 ° C。

実施例 1 9 4
3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (3 1 8 m g)、2 - [2 - (4 - クロロメチルフェノキシ) エチル] - 5 - エチルピリジン (4 1 4 m g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、 6 0 . 0 m g) を 0 ° C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) エトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プ

10

20

30

40

50

ロピオン酸エチル (5 2 0 m g , 収率 7 7 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l ₃) δ : 1.20 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.24 (3H, t, J = 7.6 Hz), 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.46-2.54 (2H, m), 2.57-2.68 (4H, m), 3.22 (2 H, t, J = 6.6 Hz), 4.08 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.12 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.33 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.97 (2H, s), 6.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.90 (1H, s), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.45 (1H, d, J = 7.8, 2.0 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.0 Hz)。

【 0 3 2 0 】 実施例 1 9 5
3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) エトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 1 9 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2 . 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2 . 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (5 - エチル - 2 - ピリジル) エトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (2 2 8 m g , 収率 4 7 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 8 9 ~ 9 0 ° C。

実施例 1 9 6
3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (6 9 0 m g)、4 - [2 - (4 - クロロメチルフェノキシ) エチル] - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (1 . 0 5 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、 1 3 0 m g) を 0 ° C で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (6 m l)、テトラヒドロフラン (6 m l) およびエタノール (6 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (6 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O ₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) エトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (1 . 0 9 g , 収率 7 2 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 2 ~ 1 4 3 ° C。

【 0 3 2 1 】 実施例 1 9 7
3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (7 8 0 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (5 0 m l) 溶液に、水素化ナトリウム (6

0 %、油性、1 8 0 m g) を 0℃ で加えた後、3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に、メタンスルホン酸 2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリル) メトキシ] フェニル] エチル (2 . 1 7 g) を 0℃ で加えた後、9 0℃ で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 4 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) フェニル] エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 0 8 g , 収率 5 8 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l₃) δ : 1.23 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.38 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.43 (3H, s), 2.49-2.65 (4H, m), 3.00 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.04 (2H, t, J=7.0 Hz), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.24 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.97 (2H, s), 6.78 (1H, s), 6.89-7.01 (4H, m), 7.42-7.46 (3H, m), 7.99-8.04 (2H, m)。

実施例 1 9 8

3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) フェニル] エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 0 8 g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 . 2 m l) 、テトラヒドロフラン (3 m l) およびエタノール (3 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) フェニル] エチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (8 8 0 m g , 収率 8 8 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 0 ~ 1 1 1℃。

【 0 3 2 2 】 実施例 1 9 9

3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (5 0 9 m g) 、 4 - (2 - クロロメチルフェノキシメチル) - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (7 5 3 m g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、9 6 . 0 m g) を 0℃ で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 0 9 g , 収率 9 3 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l₃)

δ : 1.20 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.34 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.39 (3H, s), 2.46-2.54 (2H, m), 2.60-2.68 (2H, m), 4.08 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.20 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.03 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.91-6.93 (2H, m), 7.01-7.06 (2H, m), 7.22-7.31 (1H, m), 7.41-7.48 (3H, m), 7.98-8.05 (2H, m)。

実施例 2 0 0

3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 0 9 g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) 、テトラヒドロフラン (1 0 m l) およびエタノール (1 0 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (8 3 4 m g , 収率 8 2 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 7 ~ 1 2 8℃。

【 0 3 2 3 】 実施例 2 0 1

3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (5 0 9 m g) 、 4 - (3 - クロロメチルフェノキシメチル) - 5 - メチル - 2 - フェニルオキサゾール (7 5 3 m g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物に、水素化ナトリウム (6 0 %、油性、9 6 . 0 m g) を 0℃ で加えた後、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 3 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (8 0 9 m g , 収率 6 9 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.42 (3H, s), 2.48-2.55 (2H, m), 2.61-2.69 (2H, m), 4.09 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.95 (2H, s), 5.04 (2H, s), 6.74-6.83 (2H, m), 6.91-6.97 (2H, m), 7.25 (1H, t, J=7.8 Hz), 7.42-7.45 (3H, m), 7.99-8.04 (2H, m)。

実施例 2 0 2

3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (8 0 8 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 m l) 、テトラヒドロフラン (8 m l) およびエタノール (8 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸

10

20

30

40

50

(4 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-メタノール (5 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (7 0 9 m g , 収率 9 3 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l₃) δ : 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.48 (3H, s), 2.67 (4H, s), 4.21 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.96 (2H, s), 5.11 (2H, s), 6.42 (1H, s), 6.84-6.91 (2H, m), 7.19 (1 H, s), 7.26 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.43-7.47 (3H, m), 7.94-7.99 (2H, m)。

【 0 3 2 4 】 実施例 2 0 3
1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジルオキシ] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (2 . 8 4 g) 、 5 % パラジウム-炭素 (5 . 0 0 g) 、 エタノール (2 5 m l) およびテトラヒドロフラン (2 5 m l) の混合物を、水素雰囲気下、室温で 4 時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮した。得られた結晶をろ取り、3 - ヒドロキシ - 1 - [4 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (9 6 8 m g , 収率 5 6 %) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 2 ~ 1 5 3 °C。

実施例 2 0 4
3 - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 0 . 3 0 g) 、 4 - ベンジルオキシベンジルクロリド (1 8 . 6 0 g) 、 炭酸カリウム (1 6 . 6 0 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (2 0 0 m l) の混合物を 1 0 0 °C で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から 1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 1 . 9 0 g , 収率 5 4 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 4 ~ 1 2 5 °C。

【 0 3 2 5 】 実施例 2 0 5
ジエチルホスホノ酢酸エチル (2 . 7 4 m l) のテトラヒドロフラン (5 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、5 5 2 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に、1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド

(6 . 3 1 g) のテトラヒドロフラン (1 0 0 m l) をゆつくりと加え、室温で 1 5 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶をろ取り、3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - ベンジルオキシベンジルオキシ) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (6 . 7 9 g , 収率 9 5 %) を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点 9 8 ~ 9 9 °C。

実施例 2 0 6
3 - [3 - ヒドロキシ - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (4 3 5 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、1 2 0 m g) を加え、室温で 3 0 分間かき混ぜた。反応混合物に、3 - ピコリルクロリド (5 7 4 m g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から 3 - [3 - (3 - ピリジルメトキシ) - 1 - [4 - (3 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 3 3 m g , 収率 7 5 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l₃) δ : 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.46-2.54 (2H, m), 2.62-2.70 (2H, m), 4.07 (2H, q, J=7.2 Hz), 5.01 (2H, s), 5.07 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.93 (2H, d, J=8.8Hz), 7.14 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.26-7.36 (2H, m), 7.74-7.80 (2H, m), 8.55-8.60 (2H, m), 8.69 (2H, s)。

【 0 3 2 6 】 実施例 2 0 7
3 - [3 - (3 - ピリジルメトキシ) - 1 - [4 - (3 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 2 9 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l) 、テトラヒドロフラン (6 m l) およびエタノール (6 m l) の混合物を室温で 1 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3 - [3 - (3 - ピリジルメトキシ) - 1 - [4 - (3 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (4 2 7 m g , 収率 8 6 %) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 6 ~ 1 1 7 °C。

実施例 2 0 8
3 - [1 - (4 - ベンジルオキシ - 3 - メトキシベンジル) - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (2 . 9 2 g) 、 5 % パラジウム-炭素 (6 . 0 0 g) 、 エタノール (2 0 m l) およびテト

ラヒドロフラン（2 0 m l）の混合物を、水素雰囲気下、室温で1 時間かき混ぜた。パラジウム-炭素をろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から3-〔3-エトキシ-1-（4-ヒドロキシ-3-メトキシベンジル）-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（2. 0 4 g，収率8 9 %）を無色油状物として得た。NMR(CD Cl₃) δ：1. 21 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 37 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 47-2. 55 (2H, m), 2. 61-2. 69 (2H, m), 3. 85 (3H, s), 4. 08 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 23 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 97 (2H, s), 5. 65 (1H, br. s), 6. 71 (1H, d, J=8. 0 Hz), 6. 73 (1H, s), 6. 86 (1H, d, J=8. 0 Hz), 6. 93 (1H, s)。

【0 3 2 7】実施例 2 0 9
3-〔3-エトキシ-1-（4-ヒドロキシベンジル）-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（3 6 0 m g）、塩酸2-クロロメチルキノリン（2 7 0 m g）、炭酸カリウム（3 0 0 m g）およびN, N-ジメチルホルムアミド（1 0 m l）の混合物を8 0℃で5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から無色油状物を得た。得られた油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（5 m l）、テトラヒドロフラン（5 m l）およびエタノール（5 m l）の混合物を室温で2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（5 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-〔3-エトキシ-1-〔4-（2-キノリルメトキシ）ベンジル〕-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸（4 2 0 m g，収率8 6 %）を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点1 4 0～1 4 1℃。

実施例 2 1 0
3-（3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル）プロピオン酸エチル（3 1 8 m g）と4-クロロメチル-2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ピリジン（4 7 2 m g）のN, N-ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0℃で水素化ナトリウム（6 0 %、油性、6 0. 0 m g）を加え、室温で1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から3-〔3-エトキシ-1-〔2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-4-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（6 4 0 m g，収率8 7

%）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1. 21 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 35 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 46 (3H, s), 2. 49-2. 57 (2H, m), 2. 62-2. 70 (2H, m), 4. 10 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 19 (2H, q, J=7. 0 Hz), 5. 01 (2H, s), 5. 27 (2H, s), 6. 46 (1H, s), 6. 63 (1H, d, J=5. 2 Hz), 7. 03 (1H, s), 7. 39-7. 46 (3H, m), 7. 97-8. 04 (2H, m), 8. 09 (1H, d, J=5. 2 Hz)。

【0 3 2 8】実施例 2 1 1
3-〔3-エトキシ-1-〔2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-4-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（6 3 8 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テトラヒドロフラン（6 m l）およびエタノール（6 m l）の混合物を室温で3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-〔3-エトキシ-1-〔2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-4-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸（4 9 5 m g，収率8 2 %）を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点1 1 4～1 1 5℃。

実施例 2 1 2
3-（3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル）プロピオン酸エチル（3 1 8 m g）と3-クロロメチル-5-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ピリジン（4 7 2 m g）のN, N-ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0℃で水素化ナトリウム（6 0 %、油性、6 0. 0 m g）を加え、室温で1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から3-〔3-エトキシ-1-〔5-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-3-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（6 1 6 m g，収率8 4 %）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1. 21 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 36 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 43 (3H, s), 2. 47-2. 55 (2H, m), 2. 61-2. 69 (2H, m), 4. 10 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 21 (2H, q, J=7. 0 Hz), 5. 00 (2H, s), 5. 07 (2H, s), 7. 02 (1H, s), 7. 1 4 (1H, dd, J=1. 4, 3. 0 Hz), 7. 41-7. 47 (3H, m), 7. 97-8. 03 (2H, m), 8. 10 (1H, d, J=1. 4 Hz), 8. 34 (1H, d, J=3. 0 Hz)。

【0 3 2 9】実施例 2 1 3
3-〔3-エトキシ-1-〔5-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-3-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（6 1 3 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テトラヒドロフラン（6 m l）およびエタ

10

20

30

40

50

ノール（6 m l）の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-
[3-エトキシ-1-[5-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-3-ピリジルメチル]-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸（5 3 2 m g，収率9 2 %）を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点1 3 3 ~ 1 3 4 °C。

実施例 2 1 4

3-（3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル）プロピオン酸エチル（3 1 8 m g）と4-（5-クロロメチル-2-メトキシフェノキシメチル）-5-メチル-2-フェニルオキサゾール（5 1 6 m g）のN，N-ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0 °Cで水素化ナトリウム（6 0 %、油性、6 0 . 0 m g）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲル
10 カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から3-
[3-エトキシ-1-[4-メトキシ-3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジル]-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル（6 4 7 m g，収率8 3 %）を無色結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点1 0 9 ~ 1 1 0 °C。

【0 3 3 0】実施例 2 1 5

3-
3- [3-エトキシ-1-[4-メトキシ-3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジル]-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸
エチル（5 7 2 m g）、1規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テトラヒドロフラン（6 m l）およびエタ
ノール（6 m l）の混合物を室温で3時間かき混ぜた
後、1規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S
O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-
[3-エトキシ-1-[4-メトキシ-3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジル]-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸（4
9 8 m g，収率9 2 %）を得た。エタノール-ヘキサン
40 から再結晶した。融点1 3 6 ~ 1 3 7 °C。

実施例 2 1 6

3-（3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル）プロピオン酸エチル（2 6 5 m g）と4-（4-クロロメチル-2-エトキシフェノキシメチル）-5-メチル-2-フェニルオキサゾール（4 4 7 m g）のN，N-ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0 °Cで水素化ナトリウム（6 0 %、油性、5 0 . 0 m g）を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、

乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン（1：1，容積比）溶出部から3- [3-エトキシ-
1-[3-エトキシ-4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジル]-1 H-ピラ
ゾール-4-イル] プロピオン酸エチル（5 4 8 m g，
収率8 2 %）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：
1. 21(3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 37(3H, t, J=7. 0Hz), 1. 42
(3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 43(3H, s), 2. 47-2. 55(2H, m),
2. 61-2. 69(2H, m), 4. 05(2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 09(2H,
q, J=7. 0 Hz), 4. 23(2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 98(2H, s),
5. 06(2H, s), 6. 70(1H, dd, J=1. 8, 8. 0 Hz), 6. 75(1H,
d, J=1. 8 Hz), 6. 94(1H, s), 6. 98(1H, d, J=8. 0 Hz),
7. 40-7. 49(3H, m), 7. 96-8. 03(2H, m)。

【0 3 3 1】実施例 2 1 7

3- [3-エトキシ-1-[3-エトキシ-4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベン
ジル]-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸
エチル（5 4 4 m g）、1規定水酸化ナトリウム水溶液
（3 m l）、テトラヒドロフラン（6 m l）およびエタ
ノール（6 m l）の混合物を室温で3時間かき混ぜた
後、1規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出し
た。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S
O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-
[3-エトキシ-1-[3-エトキシ-4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジ
ル]-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸（4
6 6 m g，収率9 0 %）を得た。エタノール-ヘキサン
から再結晶した。融点1 0 5 ~ 1 0 6 °C。

実施例 2 1 8

3-（3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル）プロ
ピオン酸エチル（3 1 8 m g）と5-クロロメチル-
3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメ
トキシ）イソオキサゾール（4 5 7 m g）のN，N-ジ
メチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0 °Cで水素化
ナトリウム（6 0 %、油性、6 0 . 0 m g）を加え、室
温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エ
チルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、
乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲル
カラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサ
ン（1：1，容積比）溶出部から3- [3-エトキシ-
1-[3-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ
リルメトキシ）-5-イソオキサゾリルメチル]-1 H
-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル（6 5 3
m g，収率9 1 %）を無色結晶として得た。酢酸エチル
-ヘキサンから再結晶した。融点8 2 ~ 8 3 °C。

【0 3 3 2】実施例 2 1 9

3- [3-エトキシ-1-[3-（5-メチル-2-フ
ェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-5-イソオキサ
ゾリルメチル]-1 H-ピラゾール-4-イル] プロピ

オン酸エチル（5 1 9 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テトラヒドロフラン（6 m l）およびエタノール（6 m l）の混合物を室温で3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - （5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ） - 5 - イソオキサゾリルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸（4 5 9 m g，収率 9 4 %）を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 2 ~ 1 4 3 °C。

実施例 2 2 0

3 - （3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル）プロピオン酸エチル（4 0 0 m g）と 2 - [2 - （4 - クロロメチルフェノキシ）エチル] - 1 （2H） - フタラジノン（6 5 0 m g）の N，N - ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0 °C で水素化ナトリウム（6 0 %、油性、9 0 . 3 m g）を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン（1 : 1，容積比）溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（5 m l）、テトラヒドロフラン（5 m l）およびエタノール（5 m l）の混合物を室温で2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（5 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - [2 - [1 - オキシ - 2 （1 H） - フタラジニル] エトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸（7 3 0 m g，収率 8 4 %）を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 2 ~ 1 5 3 °C。

【0 3 3 3】実施例 2 2 1

3 - （3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル）プロピオン酸エチル（4 0 0 m g）と 2 - [2 - （3 - クロロメチルフェノキシ）エチル] - 1 （2H） - フタラジノン（6 5 0 m g）の N，N - ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0 °C で水素化ナトリウム（6 0 %、油性、9 0 . 3 m g）を加え、室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を希塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン（1 : 1，容積比）溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（5 m l）、テトラヒドロフラン（5 m l）およびエタノール（5 m l）の混合物を室温で2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（5 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢

酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 1 - [3 - [2 - [1 - オキシ - 2 （1 H） - フタラジニル] エトキシ] ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸（6 9 0 m g，収率 7 9 %）を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 6 ~ 1 4 7 °C。

実施例 2 2 2

3 - （3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル）プロピオン酸エチル（3 1 8 m g）と 2 - クロロメチル - 6 - （5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ）ピリジン（4 7 2 m g）の N，N - ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0 °C で水素化ナトリウム（6 0 %、油性、6 0 . 0 m g）を加え、室温で1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン（1 : 1，容積比）溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [6 - （5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ） - 2 - ピリジルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル（6 5 6 m g，収率 8 9 %）を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.37 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.47 (3H, s), 2.51-2.59 (2H, m), 2.66-2.74 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.23 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.11 (2H, s), 5.28 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=7.2 Hz), 6.70 (1H, d, J=8.0 Hz), 7.13 (1H, s), 7.41-7.46 (3H, m), 7.48 (1H, dd, J=7.2, 8.0 Hz), 7.99-8.05 (2H, m)。

【0 3 3 4】実施例 2 2 3

3 - [3 - エトキシ - 1 - [6 - （5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ） - 2 - ピリジルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル（6 5 2 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テトラヒドロフラン（6 m l）およびエタノール（6 m l）の混合物を室温で3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 1 - [6 - （5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ） - 2 - ピリジルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸（5 2 2 m g，収率 8 5 %）を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 4 ~ 1 4 5 °C。

実施例 2 2 4

3 - [3 - エトキシ - 1 - （4 - ヒドロキシベンジル） - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル（3 0 2 m g）と 5 - クロロ - 2 - クロロメチルイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン（3 0 2 m g）の N，N - ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0 °C で水素化

10

20

30

40

50

ナトリウム（6 0 %、油性、6 0 . 0 m g）を加え、室温で1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から3 - [1 - [4 - （5 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ）ベンジル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル（6 2 5 m g, 収率 8 6 %）を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 6 9 ~ 7 0 °C。

【0 3 3 5】実施例 2 2 5

3 - [1 - [4 - （5 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ）ベンジル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル（5 0 7 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（2 m l）、テトラヒドロフラン（4 m l）およびエタノール（4 m l）の混合物を室温で3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（2 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - （5 - クロロイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ）ベンジル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸（4 4 8 m g, 収率 9 4 %）を得た。エタノールから再結晶した。融点 1 5 3 ~ 1 5 4 °C。

実施例 2 2 6

3 - （3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル）プロピオン酸エチル（4 7 8 m g）と 2 - クロロメチル - 5 - エトキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン（3 1 6 m g）の N, N - ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0 °C で水素化ナトリウム（6 0 %、油性、6 0 . 0 m g）を加え、室温で1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - （5 - エトキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ）ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル（4 4 2 m g, 収率 6 0 %）を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.20 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.55 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.47-2.54 (2H, m), 2.61-2.68 (2H, m), 4.08 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.29 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.99 (2H, s), 5.25 (2H, s), 6.02 (1H, dd, J=2.0, 6.2 Hz), 6.92 (1H, s), 7.00 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.13 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.18-7.25 (2H, m), 7.71 (1H, s)。

【0 3 3 6】実施例 2 2 7

3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - （5 - エトキシイミダ

ゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ）ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル（4 4 1 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（2 m l）、テトラヒドロフラン（4 m l）およびエタノール（4 m l）の混合物を室温で3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（2 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - （5 - エトキシイミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ）ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸（3 3 5 m g, 収率 8 1 %）を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 9 7 ~ 1 9 8 °C。

実施例 2 2 8

3 - （3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル）プロピオン酸エチル（4 7 8 m g）と 1 - クロロメチル - 1 H - ベンゾトリアゾール（2 5 1 m g）の N, N - ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0 °C で水素化ナトリウム（6 0 %、油性、6 0 . 0 m g）を加え、室温で1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン（1 : 1, 容積比）溶出部から3 - [1 - [4 - （1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イルメトキシ）ベンジル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル（6 5 2 m g, 収率 9 7 %）を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.19 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.35 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.45-2.53 (2H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 4.08 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.20 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.96 (2H, s), 6.53 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.01-7.11 (4H, m), 7.40 (1H, ddd, J=1.2, 7.0, 8.4 Hz), 7.53 (1H, ddd, J=1.2, 7.0, 8.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J=1.2, 8.4 Hz), 8.07 (1H, dd, J=1.2, 8.4 Hz)。

【0 3 3 7】実施例 2 2 9

3 - [1 - [4 - （1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イルメトキシ）ベンジル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル（6 5 2 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テトラヒドロフラン（6 m l）およびエタノール（6 m l）の混合物を室温で3 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [1 - [4 - （1 H - ベンゾトリアゾール - 1 - イルメトキシ）ベンジル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸（5 7 6 m g, 収率 9 4 %）を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 6 ~ 1 3 7 °C。

実施例 2 3 0

3 - [3 - エトキシ - 1 - （4 - ヒドロキシベンジル）

50

ー 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (6 9 0 m g) 、 5 - クロロメチル - 2 - フェニルピリジン (4 7 0 m g) 、 炭酸カリウム (4 5 0 m g) および N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を 8 0 ° C で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l) 、 テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (6 - フェニル - 3 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (9 0 0 m g , 収率 9 1 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 0 ~ 1 4 1 ° C 。

【 0 3 3 8 】 実施例 2 3 1
3 - [1 - [4 - (5 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (6 7 6 m g) 、 フェニルホウ酸 (1 9 5 m g) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (4 0 . 4 m g) 、 炭酸ナトリウム (3 3 9 m g) 、 エタノール (3 m l) 、 水 (3 m l) およびトルエン (1 5 m l) の混合物を、アルゴン雰囲気下、終夜還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (5 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (7 0 7 m g , 収率 9 6 %) を無色結晶として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 4 ~ 1 0 5 ° C 。

実施例 2 3 2
3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (5 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (5 5 1 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l) 、 テトラヒドロフラン (6 m l) およびエタノール (6 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (5 - フェニルイミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) ベンジル] - 1 H

ーピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (4 6 9 m g , 収率 9 0 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 6 0 ~ 1 6 1 ° C 。

【 0 3 3 9 】 実施例 2 3 3
3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (3 1 8 m g) と 4 - クロロメチル - 2 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] ピリジン (4 5 7 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、 0 ° C で水素化ナトリウム (6 0 % 、 油性、 6 0 . 0 m g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] - 4 - ピリジルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (6 4 3 m g , 収率 8 9 %) を無色油状物として得た。NMR (C D C l 3) δ : 1.22 (3 H , t , J = 7.2 Hz) , 1.36 (3 H , t , J = 7.0 Hz) , 2.46 (3 H , s) , 2.49 - 2.57 (2 H , m) , 2.63 - 2.71 (2 H , m) , 4.10 (2 H , q , J = 7.2 Hz) , 4.20 (2 H , q , J = 7.0 Hz) , 5.01 (2 H , s) , 5.25 (2 H , s) , 6.44 (1 H , dd , J = 0.8 , 1.8 Hz) , 6.51 (1 H , dd , J = 1.8 , 3.4 Hz) , 6.63 (1 H , dd , J = 1.8 , 5.4 Hz) , 6.97 (1 H , dd , J = 0.8 , 3.4 Hz) , 7.03 (1 H , s) , 7.52 (1 H , dd , J = 0.6 , 1.8 Hz) , 8.08 (1 H , dd , J = 0.6 , 5.4 Hz) 。

実施例 2 3 4
3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] - 4 - ピリジルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (6 3 9 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l) 、 テトラヒドロフラン (6 m l) およびエタノール (6 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - [2 - (2 - フリル) - 5 - メチル - 4 - オキサゾリルメトキシ] - 4 - ピリジルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (5 6 9 m g , 収率 9 4 %) を得た。エタノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 8 ~ 1 3 9 ° C 。

【 0 3 4 0 】 実施例 2 3 5
3 - (3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (8 4 9 m g) と 5 - クロロ - 2 - (4 - クロロメチル - 2 - ピリジルオキシメチル) イミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン (1 2 3 0 m g) の N , N - ジメチルホルムアミド (2 0 m l) 溶液に、 0 ° C で水素化ナトリウム (6 0 % 、 油性、 1 6 0 m g) を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸

10

20

30

40

50

エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗
浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル溶出
部から 3 - [1 - [2 - (5 - クロロイミダゾ [1 , 2
- a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - ピリジルメ
チル] - 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]
プロピオン酸エチル (1 5 7 0 m g , 収率 8 1 %) を無
色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.22 (3H, t, J=7.
2 Hz), 1.36 (3H, t, J=7.2 Hz), 2.50-2.58 (2H, m), 2.6
3-2.71 (2H, m), 4.11 (2H, q, J=7.2 Hz), 4.20 (2H, q,
J=7.2 Hz), 5.04 (2H, s), 5.56 (2H, d, J=0.8 Hz), 6.5
0 (1H, d, J=0.6 Hz), 6.65 (1H, dd, J=1.4, 5.2 Hz),
6.89 (1H, dd, J=0.8, 7.2 Hz), 7.05 (1H, s), 7.18 (1H,
dd, J=7.2, 9.2 Hz), 7.55-7.60 (1H, m), 7.84 (1H, d,
J=0.8 Hz), 8.12 (1H, dd, J=0.6, 5.2 Hz)。

実施例 2 3 6

3 - [1 - [2 - (5 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a]
ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - ピリジルメチル]
- 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピ
オン酸エチル (6 0 5 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム
水溶液 (3 m l) 、 テトラヒドロフラン (6 m l) およ
びエタノール (6 m l) の混合物を室温で 3 時間かき混
ぜた後、1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽
出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M
g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、
3 - [1 - [2 - (5 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a]
ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - ピリジルメチル]
- 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピ
オン酸 (5 3 4 m g , 収率 9 4 %) を得た。エタノール
- ヘキサンから再結晶した。融点 1 6 0 ~ 1 6 1 °C。

【 0 3 4 1 】 実施例 2 3 7

3 - [1 - [2 - (5 - クロロイミダゾ [1 , 2 - a]
ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - ピリジルメチル]
- 3 - エトキシ - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピ
オン酸エチル (9 6 8 m g) 、 フェニルホウ酸 (2 8 0
m g) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジ
ウム (5 7 . 8 m g) 、 炭酸ナトリウム (4 8 8 m
g) 、 エタノール (3 m l) 、 水 (3 m l) およびトル
エン (1 5 m l) の混合物を、アルゴン雰囲気下、終夜
還流した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し
た。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S
O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーに付し、酢酸エチル溶出部から 3 - [3 -
エトキシ - 1 - [2 - (5 - フェニルイミダゾ [1 , 2
- a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 - ピリジルメ
チル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エ
チル (1 0 4 0 m g , 収率 9 9 %) を無色油状物として
得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz), 1.35 (3
H, t, J=7.0 Hz), 2.49-2.56 (2H, m), 2.62-2.70 (2H,
m), 4.10 (2H, q, J=7.0 Hz), 4.19 (2H, q, J=7.0 Hz),

5.01 (2H, s), 5.49 (2H, s), 6.47 (1H, s), 6.61 (1H, d,
J=5.2 Hz), 6.74 (1H, d, J=7.0 Hz), 7.02 (1H, s), 7.2
7 (1H, dd, J=7.0, 9.2 Hz), 7.42-7.72 (7H, m), 8.08 (1
H, d, J=5.2 Hz)。

実施例 2 3 8

3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - (5 - フェニルイミダ
ゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) - 4 -
ピリジルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロ
ピオン酸エチル (1 0 3 0 m g) 、 1 規定水酸化ナトリ
ウム水溶液 (4 m l) 、 テトラヒドロフラン (8 m l)
およびエタノール (8 m l) の混合物を室温で 3 時間か
き混ぜた後、1 規定塩酸 (4 m l) を加え、酢酸エチル
で抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥
(M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取
し、 3 - [3 - エトキシ - 1 - [2 - (5 - フェニルイ
ミダゾ [1 , 2 - a] ピリジン - 2 - イルメトキシ) -
4 - ピリジルメチル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル]
プロピオン酸 (9 2 2 m g , 収率 9 5 %) を得た。エタ
ノール - ヘキサンから再結晶した。融点 1 7 7 ~ 1 7 8
°C。

【 0 3 4 2 】 実施例 2 3 9

3 - [3 - エトキシ - 1 - (4 - ヒドロキシベンジル)
- 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル
(7 0 0 m g) 、 3 - クロロメチル - 5 - フェニルピリ
ジン (5 0 0 m g) 、 炭酸カリウム (5 0 0 m g) およ
び N , N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物
を 8 0 °C で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、
酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で
洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリ
カゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル
- ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から、 3 - [3 - エ
トキシ - 1 - [4 - (5 - フェニル - 3 - ピリジルメト
キシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロ
ピオン酸エチル (7 2 0 m g , 収率 6 7 %) を無色油状
物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.21 (3H, t, J=7.0 Hz),
1.36 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.45-2.70 (4H, m), 4.09 (2H,
q, J=7.0 Hz), 4.22 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.01 (2H, s),
5.13 (2H, s), 6.88-7.02 (2H, m), 7.10-7.22 (2H, m),
7.40-7.64 (5H, m), 7.96 (1H, t, J=2.2 Hz), 8.65 (1H,
d, J=2.2 Hz), 8.82 (1H, d, J=2.2 Hz)。

実施例 2 4 0

3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (5 - フェニル - 3 -
ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4
- イル] プロピオン酸エチル (7 0 0 m g) 、 1 規定水
酸化ナトリウム水溶液 (3 m l) 、 テトラヒドロフラン
(5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温
で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 m l) を加え、
酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で
洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色
結晶をろ取し、 3 - [3 - エトキシ - 1 - [4 - (5 -

フェニル-3-ピリジルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸(560mg, 収率85%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点92~93℃。

【0343】実施例241
3-(3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル)プロピオン酸エチル(371mg)と2-(5-クロロメチル-3-イソオキサゾリルオキシメチル)キノリン(481mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、70.0mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から3-[3-エトキシ-1-[3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(722mg, 収率92%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.23(3H, t, J=7.0Hz), 1.36(3H, t, J=7.0 Hz), 2.49-2.57(2H, m), 2.62-2.70(2H, m), 4.11(2H, q, J=7.0 Hz), 4.20(2H, q, J=7.0 Hz), 5.06(2H, s), 5.54(2H, s), 5.86(1H, s), 7.09(1H, s), 7.51-7.60(2H, m), 7.73(1H, ddd, J=1.6, 7.0, 8.6 Hz), 7.83(1H, d, J=1.6, 8.0 Hz), 8.06-8.12(1H, m), 8.20(1H, d, J=8.6 Hz)。

実施例242
3-[3-エトキシ-1-[3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(721mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)、テトラヒドロフラン(6ml)およびエタノール(6ml)の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸(3ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[3-エトキシ-1-[3-(2-キノリルメトキシ)-5-イソオキサゾリルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸(608mg, 収率90%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点123~124℃。

【0344】実施例243
3-[3-エトキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(478mg)と3-クロロ-2-クロロメチル-6-フェニルピリジン(357mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、60.0mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムク

ロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:3, 容積比)溶出部から3-[1-[4-(3-クロロ-6-フェニル-2-ピリジルメトキシ)ベンジル]-3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(740mg, 収率95%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.2 Hz), 1.36(3H, t, J=7.2 Hz), 2.46-2.54(2H, m), 2.60-2.68(2H, m), 4.09(2H, q, J=7.2 Hz), 4.22(2H, q, J=7.2 Hz), 5.00(2H, s), 5.34(2H, s), 6.92(1H, s), 7.03(2H, d, J=8.8 Hz), 7.15(2H, d, J=8.8 Hz), 7.37-7.51(3H, m), 7.67(1H, d, J=8.4 Hz), 7.78(1H, d, J=8.4 Hz), 7.91-7.98(2H, m)。

実施例244
3-[1-[4-(3-クロロ-6-フェニル-2-ピリジルメトキシ)ベンジル]-3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(738mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)、テトラヒドロフラン(6ml)およびエタノール(6ml)の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸(3ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[1-[4-(3-クロロ-6-フェニル-2-ピリジルメトキシ)ベンジル]-3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸(669mg, 収率96%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点120~121℃。

【0345】実施例245
3-[3-エトキシ-1-(4-ヒドロキシベンジル)-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(478mg)と2-クロロメチル-6-フェニルピリジン(306mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、60.0mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, 容積比)溶出部から3-[3-エトキシ-1-[4-(6-フェニル-2-ピリジルメトキシ)ベンジル]-1H-ピラゾール-4-イル]プロピオン酸エチル(689mg, 収率95%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.2 Hz), 1.36(3H, t, J=7.2 Hz), 2.46-2.55(2H, m), 2.60-2.68(2H, m), 4.12(2H, q, J=7.2 Hz), 4.22(2H, q, J=7.2 Hz), 5.00(2H, s), 5.28(2H, s), 6.93(1H, s), 6.97(2H, d, J=8.8 Hz), 7.13(2H, d, J=8.8 Hz), 7.38-7.53(4H, m), 7.64(1H, dd, J=0.8, 7.6 Hz), 7.71(1H, t, J=7.6 Hz), 7.97-8.03(2H, m)。

実施例246

10

20

30

40

50

3- [3-エトキシ-1- [4- (6-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (685mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (6ml) およびエタノール (6ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-エトキシ-1- [4- (6-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (482mg, 収率75%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点95~96℃。

【0346】実施例247
3- [3-エトキシ-1- (4-ヒドロキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (600mg)、2-クロロメチル-1-メチル-1H-ベンズイミダゾール (360mg)、炭酸カリウム (550mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、3- [3-エトキシ-1- [4- (1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (730mg, 収率84%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.0 Hz), 1.35(3H, t, J=7.0 Hz), 2.44-2.68(4H, m), 3.88(3H, s), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.21(2H, q, J=7.0 Hz), 4.98(2H, s), 5.38(2H, s), 6.91(1H, s), 6.98-7.17(4H, m), 7.23-7.41(3H, m), 7.72-7.82(1H, m)。

実施例248
3- [3-エトキシ-1- [4- (1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (700mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-エトキシ-1- [4- (1-メチル-1H-ベンズイミダゾール-2-イルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (520mg, 収率79%) を得た。エタノール-水から再結晶した。融点177~178℃。

【0347】実施例249
5-フェニル-2-ピリジンメタノール (300m

g)、塩化チオニル (0.25ml) およびトルエン (10ml) の混合物を80℃で1時間かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮した後、得られた結晶をろ過し、ヘキサンで洗浄した。得られた結晶、3- [3-エトキシ-1- (4-ヒドロキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (500mg)、炭酸カリウム (420mg) およびN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を70℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、3- [3-エトキシ-1- [4- (5-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (730mg, 収率96%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.0 Hz), 1.36(3H, t, J=7.0 Hz), 2.44-2.70(4H, m), 4.09(2H, q, J=7.0 Hz), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 5.00(2H, s), 5.24(2H, s), 6.90-7.02(3H, m), 7.07-7.19(2H, m), 7.34-7.68(6H, m), 7.91(1H, dd, J=2.2, 8.0 Hz), 8.82(1H, d, J=2.2 Hz)。

実施例250
3- [3-エトキシ-1- [4- (5-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (700mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-エトキシ-1- [4- (5-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (620mg, 収率94%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点127~128℃。

【0348】実施例251
2- (5-クロロメチル-2-ピリジルオキシメチル) キノリン (498mg)、3- [3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (371mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、70.0mg) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から3- [3-エトキシ-1- [2- (2-キノリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (733mg, 収率91%) を

無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.0 Hz), 1.36(3H, t, J=7.0 Hz), 2.47-2.55(2H, m), 2.60-2.68(2H, m), 4.09(2H, q, J=7.0 Hz), 4.21(2H, q, J=7.0 Hz), 4.98(2H, s), 5.67(2H, s), 6.87(1H, d, J=0.8, 8.4 Hz), 6.97(1H, s), 7.48(1H, dd, J=2.6, 8.4 Hz), 7.53(1H, ddd, J=1.4, 7.0, 8.4 Hz), 7.57(1H, d, J=8.6 Hz), 7.72(1H, ddd, J=1.4, 7.0, 8.4 Hz), 7.81(1H, dd, J=1.4, 8.4 Hz), 8.00(1H, dd, J=0.8, 2.6 Hz), 8.07-8.13(1H, m), 8.15(1H, d, J=8.6 Hz)。

実施例 2 5 2

3- [3-エトキシ-1- [2- (2-キノリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (732 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-エトキシ-1- [2- (2-キノリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (629 mg, 収率 91%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 133~134℃。

【0349】 実施例 2 5 3

5-クロロメチル-2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ピリジン (475 mg)、3- [3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (318 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、60.0 mg) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, 容積比) 溶出部から3- [3-エトキシ-1- [2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (657 mg, 収率 89%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.21(3H, t, J=7.0 Hz), 1.36(3H, t, J=7.0 Hz), 2.47-2.56(2H, m), 2.61-2.69(2H, m), 4.10(2H, q, J=7.0 Hz), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 5.00(2H, s), 5.54(2H, d, J=0.8 Hz), 6.81(1H, d, J=8.4 Hz), 7.31(1H, t, J=0.8 Hz), 7.40-7.49(4H, m), 7.92-8.01(2H, m), 8.04(1H, d, J=2.6 Hz)。

実施例 2 5 4

3- [3-エトキシ-1- [2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (655 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テト

ラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-エトキシ-1- [2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (569 mg, 収率 92%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 121~122℃。

【0350】 実施例 2 5 5

2- (4-クロロメチル-3-メチル-1H-ピラゾール-1-イル) ピリジン (350 mg)、3- [3-エトキシ-1- (4-ヒドロキシベンジル) -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (500 mg)、炭酸カリウム (500 mg) および N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 80℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から、3- [3-エトキシ-1- [4- [3-メチル-1- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-4-イル] メトキシ] ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (700 mg, 収率 91%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.21(3H, t, J=7.0 Hz), 1.36(3H, t, J=7.0 Hz), 2.38(3H, s), 2.44-2.71(4H, m), 4.09(2H, q, J=7.0 Hz), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 4.96(2H, s), 5.00(2H, s), 6.88-6.98(3H, m), 7.08-7.20(3H, m), 7.72-7.82(1H, m), 7.86-7.94(1H, m), 8.35-8.40(1H, m), 8.53(1H, s)。

実施例 2 5 6

3- [3-エトキシ-1- [4- [3-メチル-1- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-4-イル] メトキシ] ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (680 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-エトキシ-1- [4- [3-メチル-1- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-4-イル] メトキシ] ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (620 mg, 収率 97%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 126~127℃。

【0351】 実施例 2 5 7

5- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -2-ピリジンメタノール (550 mg) およ

10

20

30

40

50

び塩化チオニル（1 0 m l）の混合物を 0℃で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を、減圧下、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた結晶、3-（3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル）プロピオン酸エチル（4 0 0 m g）、炭酸カリウム（5 1 0 m g）および N, N-ジメチルホルムアミド（1 5 m l）の混合物を 8 0℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（2：1，容積比）溶出部から、3-〔3-エトキシ-1-〔5-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-2-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（7 3 0 m g，収率 8 0 %）を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ：1. 22 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 36 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 44 (3H, s), 2. 47-2. 75 (4H, m), 4. 03-4. 28 (4H, m), 5. 02 (2H, s), 5. 15 (2H, s), 6. 93 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 09 (1H, s), 7. 28 (1H, dd, J=3. 0, 8. 8 Hz), 7. 38-7. 50 (3H, m), 7. 94-8. 06 (2H, m), 8. 35 (1H, d, J=3. 0 Hz)。

実施例 2 5 8

3-〔3-エトキシ-1-〔5-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-2-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸エチル（7 3 0 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テトラヒドロフラン（5 m l）およびエタノール（5 m l）の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-〔3-エトキシ-1-〔5-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-2-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル〕プロピオン酸（6 5 0 m g，収率 9 5 %）を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 3 ~ 1 3 4℃。

【 0 3 5 2 】 実施例 2 5 9

4-（4-クロロメチルフェノキシメチル）-5-メチル-2-フェニルオキサゾール（5 4 9 m g）、3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（3 4 7 m g）の N, N-ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0℃で水素化ナトリウム（6 0 %、油性、7 0 . 0 m g）を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：1，容積比）溶出部から 3-エトキシ-1-〔4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジル〕-1 H-ピ

ラゾール-4-イル酢酸エチル（6 1 8 m g，収率 7 4 %）を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ：1. 25 (3H, t, J=7. 0 Hz), 1. 34 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 43 (3H, s), 3. 36 (2H, s), 4. 14 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 23 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 98 (2H, s), 5. 04 (2H, s), 6. 98 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 13 (1H, s), 7. 17 (1H, d, J=8. 8 Hz), 7. 40-7. 50 (3H, m), 7. 97-8. 04 (2H, m)。

実施例 2 6 0

3-エトキシ-1-〔4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジル〕-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（6 1 8 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テトラヒドロフラン（6 m l）およびエタノール（6 m l）の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-エトキシ-1-〔4-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ベンジル〕-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸（5 0 2 m g，収率 8 6 %）を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 5 ~ 1 2 6℃。

【 0 3 5 3 】 実施例 2 6 1

5-クロロメチル-2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）ピリジン（5 5 1 m g）、3-エトキシ-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（3 4 7 m g）の N, N-ジメチルホルムアミド（1 0 m l）溶液に、0℃で水素化ナトリウム（6 0 %、油性、7 0 . 0 m g）を加え、室温で 1 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（1：1，容積比）溶出部から 3-エトキシ-1-〔2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-5-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（6 0 8 m g，収率 7 3 %）を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ：1. 25 (3H, t, J=7. 2 Hz), 1. 35 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 47 (3H, s), 3. 36 (2H, s), 4. 15 (2H, q, J=7. 2 Hz), 4. 22 (2H, q, J=7. 0 Hz), 5. 02 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 6. 78 (1H, d, J=8. 4 Hz), 7. 19 (1H, s), 7. 39-7. 49 (4H, m), 7. 98-8. 07 (3H, m)。

実施例 2 6 2

3-エトキシ-1-〔2-（5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ）-5-ピリジルメチル〕-1 H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル（6 0 5 m g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テトラヒドロフラン（6 m l）およびエタノール（6 m l）の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮し

た。得られた無色結晶をろ取し、3-エトキシ-1-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル酢酸(518mg, 収率91%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点126~127℃。

【0354】実施例263
5-クロロメチル-2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]ピリジン(300mg)、3-エトキシ-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル(195mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、39.4mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から3-エトキシ-1-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-5-ピリジルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル(364mg, 収率79%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.25(3H, t, J=7.2 Hz), 1.35(3H, t, J=7.0 Hz), 2.46(3H, s), 3.66(2H, s), 4.14(2H, q, J=7.2 Hz), 4.22(2H, q, J=7.0 Hz), 5.02(2H, s), 5.26(2H, s), 6.52(1H, dd, J=1.8, 3.2 Hz), 6.76(1H, d, J=8.6 Hz), 6.98(1H, dd, J=0.8, 3.2 Hz), 7.19(1H, s), 7.46(1H, dd, J=2.4, 8.6 Hz), 7.52(1H, dd, J=0.8, 1.8 Hz), 8.05(1H, d, J=2.4 Hz)。

実施例264
3-エトキシ-1-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-5-ピリジルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル(364mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)、テトラヒドロフラン(4ml)およびエタノール(4ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸(2ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-エトキシ-1-[2-[2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ]-5-ピリジルメチル]-1H-ピラゾール-4-イル酢酸(308mg, 収率90%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点155~156℃。

【0355】実施例265
3-[1-(3, 5-ジヒドロキシベンジル)-4-フェニル-3-ピロリル]プロピオン酸エチル(1.83g)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液に、水素化ナトリウム(60%、油性、0.30g)を0℃で加え、室温で15分間かき混ぜた。4-クロロメチル-2-フェニルチアゾール(1.05g)を加え、

室温で30分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, 容積比)溶出部から3-[1-[3, 5-ビス(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニル-3-ピロリル]プロピオン酸エチル(513mg, 収率14%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.19(3H, t, J=7.2 Hz), 2.52(2H, t, J=7.8 Hz), 2.95(2H, t, J=7.8 Hz), 4.08(2H, q, J=7.2 Hz), 4.95(2H, s), 5.21(4H, s), 6.47(2H, d, J=2.2 Hz), 6.52(1H, d, J=2.4 Hz), 6.66(1H, t, J=2.2 Hz), 6.72(1H, d, J=2.4 Hz), 7.16-7.46(13H, m), 7.90-7.97(4H, m)。

実施例266
3-[1-[3, 5-ビス(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニル-3-ピロリル]プロピオン酸エチル(498mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(2ml)、テトラヒドロフラン(5ml)およびエタノール(5ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸(2ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-[1-[3, 5-ビス(2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニル-3-ピロリル]プロピオン酸(378mg, 収率79%)を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶した。融点78~79℃。

【0356】実施例267
1-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-4-フェニル-3-ピロリルカルボアルデヒド(1.05g)とジエチルホスホノ酢酸エチル(1.05g)のN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、190mg)を加え、0℃で2時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取し、(E)-3-[1-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-4-フェニル-3-ピロリル]プロペン酸エチルを得た。この結晶をエタノール(80ml)に溶解し、5%パラジウム-炭素(800mg)を加え、室温、常圧で接触還元を行った。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:2, 容積比)溶出部から3-[1-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-4-フェニル-3-ピロリル]プロピオン酸エチル(1.05g, 収率86%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7 Hz), 2.48(3H, s), 2.4-2.55(2H, m), 2.9-3.0(2H, m), 4.08(2H, q, J=7 H

z), 4.94(2H, s), 5.29(2H, s), 6.51(1H, d, J=2.5 Hz), 6.70(1H, d, J=2 Hz), 6.80(1H, d, J=8.5 Hz), 7.15-7.5(9H, m), 7.95-8.1(3H, m)。

実施例 2 6 8

3- [1- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (1.03 g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (8 ml)、エタノール (10 ml) およびテトラヒドロフラン (10 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、1 規定塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、アセトン-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から、3- [1- [2- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸の結晶を得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し、無色プリズム晶 (740 mg, 収率 74%) を得た。融点 123~124℃。

【0357】 実施例 2 6 9

3- [1- (3, 5-ジヒドロキシベンジル)-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (5.12 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、0.56 g) を 0℃で加え、室温で 15 分間かき混ぜた。ヨウ化エチル (1.12 ml) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から 3- [1- (3, 5-ジエトキシベンジル)-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (1040 mg, 収率 24%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.0 Hz), 1.38(6H, t, J=7.0 Hz), 2.48-2.56(2H, m), 2.91-2.99(2H, m), 3.97(2H, q, J=7.0 Hz), 4.08(4H, q, J=7.0 Hz), 4.91(2H, s), 6.29(2H, d, J=2.2 Hz), 6.36(1H, t, J=2.2 Hz), 6.51(1H, d, J=2.4 Hz), 6.72(1H, d, J=2.4 Hz), 7.15-7.25(1H, m), 7.29-7.42(4H, m)。

実施例 2 7 0

実施例 2 6 9 記載のシリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、実施例 2 6 9 記載の化合物に続いて溶出されてくる部分から 3- [1- (3-エトキシ-5-ヒドロキシベンジル)-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (2040 mg, 収率 37%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.17(3H, t, J=7.0 Hz), 1.37(3H, t, J=7.0 Hz), 2.47-2.55(2H, m), 2.92-3.00(2H, m), 3.96(2H, q, J=7.0 Hz), 4.09(2H, q, J=7.0 Hz), 4.89(2H, s), 5.67(1H, s), 6.06(1H, s), 6.2

9-6.32(2H, m), 6.50(1H, d, J=2.4 Hz), 6.71(1H, d, J=2.4 Hz), 7.15-7.41(5H, m)。

【0358】 実施例 2 7 1

3- [1- (3-エトキシ-5-ヒドロキシベンジル)-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (492 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、50.0 mg) を 0℃で加え、室温で 15 分間かき混ぜた。4-クロロメチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (260 mg) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:3, 容積比) 溶出部から 3- [1- [3-エトキシ-5-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (622 mg, 収率 88%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.20(3H, t, J=7.0 Hz), 1.38(3H, t, J=7.0 Hz), 2.41(3H, s), 2.47-2.55(2H, m), 2.91-2.99(2H, m), 3.98(2H, q, J=7.0 Hz), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.93(4H, s), 6.34(1H, s), 6.43(1H, s), 6.51(1H, s), 6.52(1H, d, J=2.4 Hz), 6.72(1H, d, J=2.4 Hz), 7.16-7.45(8H, m), 7.98-8.03(2H, m)。

実施例 2 7 2

3- [1- [3-エトキシ-5-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (621 mg)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 ml)、テトラヒドロフラン (5 ml) およびエタノール (5 ml) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (2.5 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、[3- [1- [3-エトキシ-5-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジル]-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸 (439 mg, 収率 74%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点 126~127℃。

【0359】 実施例 2 7 3

3- [1- (3-エトキシ-5-ヒドロキシベンジル)-4-フェニル-3-ピロリル] プロピオン酸エチル (492 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、水素化ナトリウム (60%、油性、50.0 mg) を 0℃で加え、室温で 15 分間かき混ぜた。4-クロロメチル-2-フェニルチアゾール (262 mg) を加え、室温で 30 分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (Mg SO₄) 後、濃縮し

た。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１：３，容積比）溶出部から３－〔１－〔３－エトキシ－５－（２－フェニル－４－チアゾリルメトキシ）ベンジル〕－４－フェニル－３－ピロリル〕プロピオン酸エチル（６０１ｍｇ，収率８５％）を無色油状物として得た。NMR(CDC1₃) δ：１.20(3H, t, J=7.0 Hz), 1.38(3H, t, J=7.0 Hz), 2.48-2.56(2H, m), 2.91-2.99(2H, m), 3.97(2H, q, J=7.0 Hz), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.93(2H, s), 5.20(2H, s), 6.34(1H, s), 6.42(1H, s), 6.50(1H, d, J=2.4Hz), 6.52(1H, s), 6.72(1H, d, J=2.4 Hz), 7.15-7.46(9H, m), 7.92-7.96(2H, m)。

実施例 2 7 4

３－〔１－〔３－エトキシ－５－（２－フェニル－４－チアゾリルメトキシ）ベンジル〕－４－フェニル－３－ピロリル〕プロピオン酸エチル（５９５ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（２．５ｍｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）およびエタノール（５ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規定塩酸（２．５ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、３－〔１－〔３－エトキシ－５－（２－フェニル－４－チアゾリルメトキシ）ベンジル〕－４－フェニル－３－ピロリル〕プロピオン酸（５３８ｍｇ，収率９５％）を得た。エタノールーヘキサンから再結晶した。融点１０９～１１０℃。

【0360】実施例 2 7 5

３－〔１－（３－エトキシ－５－ヒドロキシベンジル）－４－フェニル－３－ピロリル〕プロピオン酸エチル（４９２ｍｇ）のN，N－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）溶液に、水素化ナトリウム（６０％、油性、５０．０ｍｇ）を０℃で加え、室温で１５分間かき混ぜた。４－クロロメチル－２－チエニルチアゾール（２７０ｍｇ）を加え、室温で３０分間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１：３，容積比）溶出部から３－〔１－〔３－エトキシ－５－〔２－（２－チエニル）－４－チアゾリルメトキシ〕ベンジル〕－４－フェニル－３－ピロリル〕プロピオン酸エチル（６５７ｍｇ，収率９２％）を無色油状物として得た。NMR(CDC1₃) δ：１.20(3H, t, J=7.0 Hz), 1.38(3H, t, J=7.0 Hz), 2.48-2.56(2H, m), 2.91-2.99(2H, m), 3.97(2H, q, J=7.0 Hz), 4.08(2H, q, J=7.0 Hz), 4.92(2H, s), 5.16(2H, s), 6.33(1H, s), 6.41(1H, s), 6.48(1H, t, J=2.2 Hz), 6.51(1H, d, J=2.4 Hz), 6.72(1H, d, J=2.4 Hz), 7.06(1H, dd, J=3.6, 5.2 Hz), 7.19-7.25(2H, m), 7.29-7.40(5H, m), 7.50(1H, dd, J=1.2, 3.6 Hz)。

実施例 2 7 6

３－〔１－〔３－エトキシ－５－〔２－（２－チエニル）－４－チアゾリルメトキシ〕ベンジル〕－４－フェニル－３－ピロリル〕プロピオン酸エチル（６５３ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（２．５ｍｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）およびエタノール（５ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規定塩酸（２．５ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、３－〔１－〔３－エトキシ－５－〔２－（２－チエニル）－４－チアゾリルメトキシ〕ベンジル〕－４－フェニル－３－ピロリル〕プロピオン酸（５４５ｍｇ，収率８８％）を得た。エタノールーヘキサンから再結晶した。融点１０４～１０５℃。

【0361】実施例 2 7 7

３－〔１－（４－ヒドロキシベンジル）－４－フェニル－３－ピロリル〕プロピオン酸エチル（６００ｍｇ）、５－クロロメチル－２－フェニルピリジン（３７０ｍｇ）、炭酸カリウム（４５０ｍｇ）およびN，N－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）の混合物を８０℃で５時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１：１，容積比）溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、１規定水酸化ナトリウム水溶液（５ｍｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）およびエタノール（５ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規定塩酸（５ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、３－〔４－フェニル－１－〔４－（６－フェニル－３－ピリジルメトキシ）ベンジル〕－３－ピロリル〕プロピオン酸（８２０ｍｇ，収率９８％）を得た。アセトンーヘキサンから再結晶した。融点１８５～１８６℃。

実施例 2 7 8

５－フェニル－２－ピリジンメタノール（３９０ｍｇ）、塩化チオニル（０．３ｍｌ）およびトルエン（１０ｍｌ）の混合物を８０℃で１時間かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮した後、得られた結晶をろ過し、ヘキサンで洗浄した。得られた結晶、３－〔１－（４－ヒドロキシベンジル）－４－フェニル－３－ピロリル〕プロピオン酸エチル（７９０ｍｇ）、炭酸カリウム（７００ｍｇ）およびN，N－ジメチルホルムアミド（１５ｍｌ）の混合物を７０℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１：２，容積比）溶出部から、３－〔１－〔４－（５－フェニル－２－ピリジルメトキシ

10

20

30

40

50

シ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (1 0 5 0 m g , 収率 9 6 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1. 20 (3H, t, J=7. 0 Hz), 2. 46-2. 58 (2H, m), 2. 88-3. 00 (2H, m), 4. 08 (2H, q, J=7. 0 Hz), 4. 95 (2H, s), 5. 25 (2H, s), 6. 51 (1H, d, J=2. 6 Hz), 6. 71 (1H, d, J=2. 6 Hz), 6. 94-7. 04 (2H, m), 7. 08-7. 64 (13H, m), 7. 91 (1H, dd, J=2. 2, 8. 0 Hz), 8. 82 (1H, d, J=2. 2 Hz)。

【 0 3 6 2 】 実施例 2 7 9
3 - [1 - [4 - (5 - フェニル - 2 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸エチル (1 0 2 0 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (4 m l) 、 テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、 1 規定塩酸 (4 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 3 - [1 - [4 - (5 - フェニル - 2 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 4 - フェニル - 3 - ピロリル] プロピオン酸 (9 3 0 m g , 収率 9 7 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 6 9 ~ 1 7 0 ° C 。

実施例 2 8 0
塩化 4 - ベンジルオキシベンジル (1 1 . 6 0 g) 、 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 1 . 7 0 g) 、 炭酸カリウム (1 3 . 8 0 g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 0 m l) の混合物を室温で 5 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、 1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 6 . 9 0 g , 収率 7 9 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 0 3 ~ 1 0 4 ° C 。

【 0 3 6 3 】 実施例 2 8 1
1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (9 . 6 6 g) とジエチルホスホノ酢酸エチル (5 . 4 6 m l) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 0 m l) 溶液に、 0 ° C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 1 . 1 0 g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に氷水を注ぎ、得られた結晶をろ取した。乾燥後、酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、 (E) - 3 - [1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - (4 - フルオロフェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチル (1 0 . 6 0 g , 収率 9 3 %) を得た。融点 1 1 3 ~ 1 1 4 ° C 。

実施例 2 8 2
1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル

- 1 H - ピラゾール - 4 - カルボアルデヒド (1 . 2 0 g) とジエチルホスホノ酢酸エチル (7 8 0 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) 溶液に、 0 ° C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 1 4 0 m g) を加え、 0 ° C で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、析出した結晶をろ取し、 (E) - 3 - [1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロペン酸エチルを得た。この結晶をエタノール (1 0 0 m l) に溶解し、 5 % パラジウム - 炭素 (1 . 0 g) を加え、室温、常圧で接触還元を行った。触媒をろ別し、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 1 , 容積比) 溶出部から 3 - [1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 2 0 g , 収率 8 6 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1. 19 (3H, t, J=7 Hz), 2. 47 (3H, s), 2. 52 (2H, t, J=7. 5 Hz), 2. 94 (2H, t, J=7, 5 Hz), 4. 08 (2H, q, J=7 Hz), 5. 23 (2H, s), 5. 29 (2H, s), 6. 80 (1H, d, J=8. 5 Hz), 7. 2-7. 65 (10H, m), 7. 95-8. 15 (3H, m)。

【 0 3 6 4 】 実施例 2 8 3
3 - [1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 . 2 0 g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 m l) およびエタノール (2 0 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、 1 規定塩酸で中和後、析出した 3 - [1 - [2 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 5 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸の結晶をろ取した。酢酸エチルから再結晶し、無色プリズム晶 (8 1 0 m g , 収率 7 1 %) を得た。融点 1 7 2 ~ 1 7 3 ° C

実施例 2 8 4
1 - (4 - ベンジルオキシベンジル) - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルメタノール (2 6 . 3 9 g) 、 活性二酸化マンガン (7 0 . 2 6 g) およびテトラヒドロフラン (3 0 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。二酸化マンガンをろ過により除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物とジエチルホスホノ酢酸エチル (1 8 . 1 9 g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) 溶液に、 0 ° C で水素化ナトリウム (6 0 % 、油性、 3 . 2 0 g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物に氷水を注ぎ、得られた結晶をろ取した。乾燥後、酢酸エチル - ヘキサンから再結晶し、 (E) - 3 - [1 - (4 - ベンジ

ルオキシベンジル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロペン酸エチル (26.71g, 収率86%) を得た。融点94~95℃。

【0365】実施例285

3-[1-(4-ヒドロキシベンジル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (600mg)、塩酸2-クロロメチルキノリン (380mg)、炭酸カリウム (360mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-フェニル-1-[4-(2-キノリルメトキシ) ベンジル] - 1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (660mg, 収率83%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点147~148℃。

実施例286

3-[1-[4-(2-ブロモエトキシ) ベンジル] - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (1050mg)、1(2H)-フタラジノン (530mg)、炭酸カリウム (1000mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (15ml) の混合物を90℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[1-[4-[2-[1-オキソ-2(1H)-フタラジニル] エトキシ] ベンジル] - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (1460mg, 収率90%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点155~156℃。

【0366】実施例287

3-[1-[4-(2-ブロモエトキシ) ベンジル] - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (883mg)、2H-1, 4-ベンゾチア

ジン-3(4H)-オン (320mg)、炭酸カリウム (530mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を80℃で8時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:2, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (5ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で3時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (5ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し、3-[1-[4-[2-(3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-4H-1, 4-ベンゾチアジン-4-イル) エトキシ] ベンジル] - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (680mg, 収率69%) を無色アモルファスとして得た。

実施例288

3-[1-(4-ヒドロキシベンジル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (600mg)、5-クロロメチル-2-フェニルピリジン (350mg)、炭酸カリウム (460mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から無色油状物を得た。得られた無色油状物、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3ml)、テトラヒドロフラン (5ml) およびエタノール (5ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、3-[3-フェニル-1-[4-(6-フェニル-3-ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (710mg, 収率85%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点155~156℃。

【0367】実施例289

3-[1-(4-ヒドロキシベンジル) - 3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (840mg)、3-クロロメチル-5-フェニルピリジン (550mg)、炭酸カリウム (500mg) およびN, N-ジメチルホルムアミド (10ml) の混合物を80℃で5時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-

ヘキサン（１：１，容積比）溶出部から、３－〔３－フェニル－１－〔４－（５－フェニル－３－ピリジルメトキシ）ベンジル〕－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕プロピオン酸エチル（１０１０ｍｇ，収率８１％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：１.１９(３H，t，J＝７.０Hz)，２.４６－２.５６(２H，m)，２.８８－３.００(２H，m)，４.１２(２H，q，J＝７.０Hz)，５.１５(２H，s)，５.２５(２H，s)，６.９２－７.０４(２H，m)，７.１６－７.６７(１３H，m)，７.９４－７.９９(１H，m)，８.６５(１H，d，J＝２.２Hz)，８.８２(１H，d，J＝２.２Hz)。

実施例 2 9 0

３－〔３－フェニル－１－〔４－（５－フェニル－３－ピリジルメトキシ）ベンジル〕－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕プロピオン酸エチル（９８０ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（４ｍｌ）、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）およびエタノール（１０ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規定塩酸（４ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、３－〔３－フェニル－１－〔４－（５－フェニル－３－ピリジルメトキシ）ベンジル〕－１

【 0 3 6 8 】 実施例 2 9 1

３－〔１－（４－ヒドロキシベンジル）－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕プロピオン酸エチル（４６０ｍｇ）、２－クロロメチル－１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール（２５０ｍｇ）、炭酸カリウム（３６０ｍｇ）およびN，N－ジメチルホルムアミド（１５ｍｌ）の混合物を８０℃で５時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン（２：１，容積比）溶出部から、３－〔１－〔４－（１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）ベンジル〕－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕プロピオン酸エチル（５５０ｍｇ，収率８５％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：１.１７(３H，t，J＝７.０Hz)，２.４５－２.５６(２H，m)，２.８６－２.９８(２H，m)，３.８９(３H，s)，４.０６(２H，q，J＝７.０Hz)，５.２２(２H，s)，５.３９(２H，s)，７.０１－７.１０(２H，m)，７.１６－７.４７(９H，m)，７.５８－７.６６(２H，m)，７.７３－

実施例 2 9 2

３－〔１－〔４－（１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）ベンジル〕－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕プロピオン酸エチル（５２０ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（２ｍｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）およびエタノール（５ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規

10

20

30

40

50

定塩酸（２ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、３－〔１－〔４－（１－メチル－１Ｈ－ベンズイミダゾール－２－イルメトキシ）ベンジル〕－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕プロピオン酸（４２０ｍｇ，収率８６％）を得た。エタノール－水から再結晶した。融点２２５～２２６℃。

【 0 3 6 9 】 実施例 2 9 3

３－〔３－（４－フルオロフェニル）－１－（４－ヒドロキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕プロピオン酸エチル（９５０ｍｇ）、塩酸２－クロロメチルキノリン（６００ｍｇ）、炭酸カリウム（７００ｍｇ）およびN，N－ジメチルホルムアミド（１５ｍｌ）の混合物を６０℃で５時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル－ヘキサン（１：２，容積比）溶出部から、３－〔３－（４－フルオロフェニル）－１－〔４－（２－キノリルメトキシ）ベンジル〕－１

実施例 2 9 4

３－〔３－（４－フルオロフェニル）－１－〔４－（２－キノリルメトキシ）ベンジル〕－１Ｈ－ピラゾール－４－イル〕プロピオン酸エチル（１１５０ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（５ｍｌ）、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）およびエタノール（１０ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規定塩酸（５ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、３－〔３－（４－フルオロフェニル）－１－〔４－（２－キノリルメトキシ）ベンジル〕－１

【 0 3 7 0 】 実施例 2 9 5

５－フェニル－２－ピリジンメタノール（３３０ｍｇ）、塩化チオニル（０.３ｍｌ）およびトルエン（１０ｍｌ）の混合物を８０℃で１時間かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮した後、得られた結晶をろ過し、ヘキサンで洗浄した。得られた結晶、３－〔３－（４－フルオロフェニル）－１－（４－ヒドロキシベンジル）－１

N, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) の混合物を 70℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から、3- [3- (4-フルオロフェニル) -1- [4- (5-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (850 mg, 収率90%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.18(3H, t, J=7.0 Hz), 2.44-2.56(2H, m), 2.85-2.97(2H, m), 4.07(2H, q, J=7.0 Hz), 5.22(2H, s), 5.25(2H, s), 6.94-7.26(8H, m), 7.34-7.68(7H, m), 7.91(1H, dd, J=2.2, 8.4 Hz), 8.82(1H, d, J=2.2 Hz)。

実施例 296

3- [3- (4-フルオロフェニル) -1- [4- (5-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (800 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (3 ml) およびエタノール (3 ml) の混合物を室温で5時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3- (4-フルオロフェニル) -1- [4- (5-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (700 mg, 収率93%) を得た。エタノール-水から再結晶した。融点 162 ~ 163℃。

【0371】 実施例 297

2- (5-クロロメチル-2-ピリジリオキシメチル) キノリン (498 mg)、3- (3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (428 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、70.0 mg) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から3- [3-フェニル-1- [2- (2-キノリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (651 mg, 収率76%) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.18(3H, t, J=7.2 Hz), 2.48-2.56(2H, m), 2.90-2.98(2H, m), 4.07(2H, q, J=7.2 Hz), 5.22(2H, s), 5.68(2H, s), 6.89(1H, d, J=8.8 Hz), 7.23(1H, s), 7.29-7.65(8H, m), 7.53(1H, ddd, J=1.4, 7.0, 8.4 Hz), 7.72(1H, ddd, J=1.8, 6.8, 8.4 Hz), 7.81(1H, dd, J=1.8, 8.2 Hz), 8.08-8.18(3H, m)。

実施例 298

3- [3-フェニル-1- [2- (2-キノリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (650 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-フェニル-1- [2- (2-キノリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (489 mg, 収率80%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 166 ~ 167℃。

【0372】 実施例 299

5-クロロメチル-2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) ピリジン (554 mg)、3- (3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル) プロピオン酸エチル (428 mg) のN, N-ジメチルホルムアミド (10 ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、70.0 mg) を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン (2 : 3, 容積比) 溶出部から3- [3-フェニル-1- [2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (678 mg, 収率74%) を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 88 ~ 89℃。

実施例 300

3- [3-フェニル-1- [2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (603 mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml)、テトラヒドロフラン (6 ml) およびエタノール (6 ml) の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (3 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3-フェニル-1- [2- (2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ) -5-ピリジルメチル] -1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (500 mg, 収率88%) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 107 ~ 108℃。

【0373】 実施例 301

4- (5-フェニル-2-ピリジルメトキシ) ベンジルアルコール (600 mg)、塩化チオニル (0.35 ml) およびトルエン (30 ml) の混合物を80℃で2

時間かき混ぜた。反応混合物を、減圧下、濃縮した後、酢酸エチルに溶解した。飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶および 3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (5 1 0 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、9 2 . 0 m g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - フェニル - 1 - [4 - (5 - フェニル - 2 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (9 7 0 m g , 収率 9 1 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.18(3H, t, J=7.4 Hz), 2.47-2.57(2H, m), 2.90-3.00(2H, m), 4.07(2H, q, J=7.4 Hz), 5.24(2H, s), 5.26(2H, s), 7.00(2H, d, J=8.8 Hz), 7.19-7.68(14H, m), 7.91(1H, dd, J=2.2, 8.0 Hz), 8.83(1H, d, J=2.2 Hz)。

実施例 3 0 2

3 - [3 - フェニル - 1 - [4 - (5 - フェニル - 2 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (9 7 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - フェニル - 1 - [4 - (5 - フェニル - 2 - ピリジルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (8 2 0 m g , 収率 9 0 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 9 ~ 1 5 0℃。

【 0 3 7 4 】実施例 3 0 3

4 - (4 - クロロメチルフェノキシメチル) - 2 - フェニルチアゾール (7 6 0 m g) および 3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (5 8 0 m g) の N, N - ジメチルホルムアミド (1 0 m l) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (6 0 %、油性、1 1 0 m g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から、3 - [3 - フェニル - 1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 1 1 0 m g , 収率 8 9 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.19(3H, t, J=7.0Hz), 2.47-2.57(2H, m), 2.89-

3.00(2H, m), 4.07(2H, q, J=7.0 Hz), 5.24(2H, s), 5.27(2H, s), 6.96-7.05(2H, m), 7.18-7.49(10H, m), 7.59-7.68(2H, m), 7.90-7.99(2H, m)。

実施例 3 0 4

3 - [3 - フェニル - 1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (1 1 1 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3 - [3 - フェニル - 1 - [4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (6 3 0 m g , 収率 6 0 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 2 ~ 1 3 3℃。

【 0 3 7 5 】実施例 3 0 5

5 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 2 - ピリジンメタノール (6 3 0 m g) および塩化チオニル (1 0 m l) の混合物を 0℃で 2 時間かき混ぜた後、反応混合物を、減圧下、濃縮した。残留物を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた結晶、3 - (3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) プロピオン酸エチル (5 2 0 m g)、炭酸カリウム (5 9 0 m g) および N, N - ジメチルホルムアミド (1 5 m l) の混合物を 8 0℃で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (2 : 1 , 容積比) 溶出部から、3 - [1 - [5 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 2 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (9 5 0 m g , 収率 8 5 %) を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ : 1.20(3H, t, J=7.0 Hz), 2.44(3H, s), 2.48-2.58(2H, m), 2.92-3.03(2H, m), 4.09(2H, q, J=7.0 Hz), 5.02(2H, s), 5.38(2H, s), 7.08(1 H, d, J=8.4 Hz), 7.20-7.54(8H, m), 7.60-7.68(2H, m), 7.95-8.08(2H, m), 8.38(1H, d, J=2.6 Hz)。

実施例 3 0 6

3 - [1 - [5 - (5 - メチル - 2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) - 2 - ピリジルメチル] - 3 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸エチル (9 3 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S

10

20

30

40

50

O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3-
[1-[5-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサ
ゾリルメトキシ)-2-ピリジルメチル]-3-フェニ
ル-1H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (83
0mg, 収率94%) を得た。アセトン-ヘキサンから
再結晶した。融点175~176℃。

【0376】実施例307
5-クロロメチル-2-(5-メチル-2-フェニル-
4-オキサゾリルメトキシ) ピリジン (551mg)、
3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル 10
(403mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10
ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油
性、70.0mg) を加え、室温で1時間かき混ぜた。
反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エ
チル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、
濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, 容積比) 溶
出部から1-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-
オキサゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-3-
フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル (5
13mg, 収率58%) を無色油状物として得た。NMR
(CDCl₃) δ: 1.21(3H, t, J=7.0 Hz), 2.48(3H, s), 3.6
0(2H, s), 4.13(2H, q, J=7.0 Hz), 5.26(2H, s), 5.30
(2H, s), 6.81(1H, d, J=8.8 Hz), 7.30-7.47(7H, m),
7.53-7.62(3H, m), 7.98-8.05(2H, m), 8.16(1H, d, J=
2.2 Hz)。

実施例308
1-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾ
リルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-3-フェニル
-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル (509mg) 30
(509mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、テト
ラヒドロフラン (4ml) およびエタノール (4ml)
の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2
ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層
は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し
た。得られた無色結晶をろ取し、1-[2-(5-メチ
ル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)-5-
ピリジルメチル]-3-フェニル-1H-ピラゾール-
4-イル酢酸 (408mg, 収率85%) を得た。エタ
ノール-ヘキサンから再結晶した。融点144~145
℃。

【0377】実施例309
5-クロロメチル-2-(2-フェニル-4-チアゾリ
ルメトキシ) ピリジン (554mg)、3-フェニル-
1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル (403mg)
のN,N-ジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に、
0℃で水素化ナトリウム (60%、油性、70.0mg)
を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水
に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和
食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。残留 40

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸
エチル-ヘキサン (1:1, 容積比) 溶出部から3-フ
ェニル-1-[2-(2-フェニル-4-チアゾリルメ
トキシ)-5-ピリジルメチル]-1H-ピラゾール-
4-イル酢酸エチル (594mg, 収率66%) を無色
結晶として得た。酢酸エチル-ヘキサンから再結晶し
た。融点75~76℃。

実施例310
3-フェニル-1-[2-(2-フェニル-4-チアゾ
リルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-1H-ピラゾ
ール-4-イル酢酸エチル (536mg)、1規定水酸
化ナトリウム水溶液 (2ml)、テトラヒドロフラン
(4ml) およびエタノール (4ml) の混合物を室温
で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2ml) を加え、
酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で
洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮した。得られた無色
結晶をろ取し、3-フェニル-1-[2-(2-フェニ
ル-4-チアゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル]
-1H-ピラゾール-4-イル酢酸 (459mg, 収率
91%) を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶し
た。融点118~119℃。

【0378】実施例311
5-クロロメチル-2-(5-メチル-2-フェニル-
4-チアゾリルメトキシ) ピリジン (579mg)、3
-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル
(403mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (10
ml) 溶液に、0℃で水素化ナトリウム (60%、油
性、70.0mg) を加え、室温で1時間かき混ぜた。
反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エ
チル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、
濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフ
ィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (2:3, 容積比) 溶
出部から1-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-
チアゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-3-フ
ェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル (47
6mg, 収率52%) を無色油状物として得た。NMR(CD
Cl₃) δ: 1.21(3H, t, J=7.2 Hz), 2.56(3H, s), 3.60(2
H, s), 4.13(2H, q, J=7.2 Hz), 5.26(2H, s), 5.44(2
H, s), 6.82(1H, d, J=8.0 Hz), 7.29-7.47(7H, m), 7.
53-7.62(3H, m), 7.86-7.92(2H, m), 8.17(1H, d, J=2.
2 Hz)。

実施例312
1-[2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリ
ルメトキシ)-5-ピリジルメチル]-3-フェニル-
1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル (475mg)
(475mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (2ml)、テト
ラヒドロフラン (4ml) およびエタノール (4ml)
の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸 (2
ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層
は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (MgSO₄) 後、濃縮し 50

た。得られた無色結晶をろ取し、1-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-チアゾリルメトキシ)-5-ピリジルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸(402mg, 収率89%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点140~141℃。

【0379】実施例313

5-クロロメチル-2-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕ピリジン(575mg)、3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル(403mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、70.0mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から1-〔2-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕-5-ピリジルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル(575mg, 収率63%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.21(3H, t, J=7.0 Hz), 2.34(3H, s), 2.98(2H, t, J=6.8 Hz), 3.59(2H, s), 4.12(2H, q, J=7.0 Hz), 4.56(2H, t, J=6.8 Hz), 5.24(2H, s), 6.71(1H, d, J=8.4 Hz), 7.29-7.47(7H, m), 7.51-7.61(3H, m), 7.94-8.01(2H, m), 8.12(1H, d, J=2.6 Hz)。

実施例314

1-〔2-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕-5-ピリジルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル(575mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)、テトラヒドロフラン(6ml)およびエタノール(6ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸(3ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、1-〔2-〔2-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリル)エトキシ〕-5-ピリジルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸(466mg, 収率86%)を得た。エタノール-ヘキサンから再結晶した。融点148~149℃。

【0380】実施例315

5-クロロメチル-2-〔2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ〕ピリジン(533mg)、3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル(403mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(10ml)溶液に、0℃で水素化ナトリウム(60%、油性、70.0mg)を加え、室温で1時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。

酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン(1:1, 容積比)溶出部から1-〔2-〔2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ〕-5-ピリジルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル(581mg, 収率67%)を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ: 1.21(3H, t, J=7.0 Hz), 2.46(3H, s), 3.60(2H, s), 4.13(2H, q, J=7.0 Hz), 5.26(2H, s), 5.28(2H, s), 6.51(1H, dd, J=1.8, 3.6 Hz), 6.79(1H, d, J=8.4 Hz), 6.98(1H, dd, J=0.6, 3.6 Hz), 7.30-7.46(4H, m), 7.52-7.61(4H, m), 8.14(1H, d, J=2.2 Hz)。

実施例316

1-〔2-〔2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ〕-5-ピリジルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸エチル(578mg)、1規定水酸化ナトリウム水溶液(3ml)、テトラヒドロフラン(6ml)およびエタノール(6ml)の混合物を室温で2時間かき混ぜた後、1規定塩酸(3ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、1-〔2-〔2-(2-フリル)-5-メチル-4-オキサゾリルメトキシ〕-5-ピリジルメチル〕-3-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル酢酸(467mg, 収率86%)を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点135~136℃。

【0381】実施例317

1-(4-ベンジルオキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イルアセトニトリル(4.37g)、4規定水酸化ナトリウム水溶液(20ml)、テトラヒドロフラン(20ml)およびエタノール(20ml)の混合物を2日間還流した。冷却後、希塩酸により中和し、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮し、1-(4-ベンジルオキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル酢酸(4.37g, 収率95%)を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点194~195℃。

実施例318

1-(4-ベンジルオキシベンジル)-3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル酢酸(4.16g)、ヨウ化メチル(0.95ml)、炭酸カリウム(2.76g)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50ml)の混合物を室温で3時間かき混ぜた。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥(MgSO₄)後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１：２，容積比）溶出部から１－（４－ベンジルオキシベンジル）－３－（４－フルオロフェニル）－１Ｈ－ピラゾール－４－イル酢酸メチル（４．２１ｇ，収率９８％）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点５８～５９℃。

【 0 3 8 2 】 実施例 3 1 9

３－ヒドロキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（８．９５ｇ）、塩化４－フェノキシベンジル（２５．３５ｇ）、炭酸カリウム（３１．８８ｇ）および 10 N，N－ジメチルホルムアミド（２００ｍｌ）の混合物を 9 0℃で 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１：４，容積比）溶出部から１－（４－フェノキシベンジル）－３－（４－フェノキシベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（２２．７１ｇ，収率 7 6％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.31(3H, t, J=7.4 Hz), 4. 25(2H, q, J=7.4 Hz), 5.09(2H, s), 5.31(2H, s), 6.9 3-7.50(18H, m), 7.67(1H, s)。

実施例 3 2 0

１－（４－フェノキシベンジル）－３－（４－フェノキシベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（５００ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（２ｍｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）およびエタノール（５ｍｌ）の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、１規定塩酸（３ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、１－（４－フェノキシベンジル）－３－（４－フェノキシベンジルオキシ）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（４５０ｍｇ，収率 9 5％）を得た。アセトノーヘキサンから再結晶した。融点 1 4 1～1 4 2℃。

【 0 3 8 3 】 実施例 3 2 1

３－ヒドロキシ－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（３．００ｇ）、４－（４－クロロメチル－２－メトキシフェノキシメチル）－２－（２－フリル）－５－メチルオキサゾール（３．００ｇ）、炭酸カリウム（２．５２ｇ）および 10 N，N－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）の混合物を 8 0℃で 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１：２，容積比）溶出部から３－〔４－〔２－（２－フリル）－５－メチル－４－オキサゾリルメトキシ〕－３－メトキシベンジルオキシ〕－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾ

ール－４－カルボン酸エチル（５．３０ｇ，収率 9 4％）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点 9 8～9 9℃。

実施例 3 2 2

３－〔４－〔２－（２－フリル）－５－メチル－４－オキサゾリルメトキシ〕－３－メトキシベンジルオキシ〕－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１５００ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（５ｍｌ）、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）およびエタノール（１０ｍｌ）の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、１規定塩酸（５ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、３－〔４－〔２－（２－フリル）－５－メチル－４－オキサゾリルメトキシ〕－３－メトキシベンジルオキシ〕－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（１３３０ｍｇ，収率 9 3％）を得た。アセトノーヘキサンから再結晶した。融点 1 5 3～1 5 4℃。

【 0 3 8 4 】 実施例 3 2 3

３－〔４－〔２－（２－フリル）－５－メチル－４－オキサゾリルメトキシ〕－３－メトキシベンジルオキシ〕－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（０．８０ｇ）、１Ｈ－１，２，３－ベンゾトリアゾール－１－オールアンモニア コンプレックス（０．２２ｇ）、塩酸 1－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド（０．２８ｇ）および 10 N，N－ジメチルホルムアミド（１０ｍｌ）の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１：２，容積比）溶出部から３－〔４－〔２－（２－フリル）－５－メチル－４－オキサゾリルメトキシ〕－３－メトキシベンジルオキシ〕－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボアミド（０．７５ｇ，収率 9 4％）を無色結晶として得た。アセトノーヘキサンから再結晶した。融点 1 0 5～1 0 6℃。

実施例 3 2 4

３－ヒドロキシ－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（３．００ｇ）、４－（４－クロロメチル－２－メトキシフェノキシメチル）－５－メチル－２－フェニルオキサゾール（３．０６ｇ）、炭酸カリウム（２．５０ｇ）および 10 N，N－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）の混合物を 8 0℃で 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付

し、酢酸エチルーヘキサン（１：２，容積比）溶出部から３－〔３－メトキシ－４－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリルメトキシ）ベンジルオキシ〕－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（５．４３ｇ，収率９５％）を無色結晶として得た。アセトン－ヘキサンから再結晶した。融点１２７～１２８℃。

【 0 3 8 5 】 実施例 3 2 5

３－〔３－メトキシ－４－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリルメトキシ）ベンジルオキシ〕－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（７５０ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（２ｍｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）およびエタノール（５ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規定塩酸（２ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、３－〔３－メトキシ－４－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリルメトキシ）ベンジルオキシ〕－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（６８０ｍｇ，収率９５％）を得た。テトラヒドロフラン－ヘキサンから再結晶した。融点１７６～１７７℃。

実施例 3 2 6

１－〔４－〔２－（２－フリル）－５－メチル－４－オキサゾリルメトキシ〕ベンジル〕－３－〔４－〔２－（２－フリル）－５－メチル－４－オキサゾリルメトキシ〕ベンジルオキシ〕－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（２５０ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（１ｍｌ）、テトラヒドロフラン（５ｍｌ）およびエタノール（５ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規定塩酸（１ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取り、１－〔４－〔２－（２－フリル）－５－メチル－４－オキサゾリルメトキシ〕ベンジル〕－３－〔４－〔２－（２－フリル）－５－メチル－４－オキサゾリルメトキシ〕ベンジルオキシ〕－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸（２３０ｍｇ，収率９３％）を得た。アセトン－ヘキサンから再結晶した。融点１４４～１４５℃。

【 0 3 8 6 】 実施例 3 2 7

４－フェニル－３－ピロールカルボン酸メチル（１．２０ｇ）、５－クロロメチル－２－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリルメトキシ）ピリジン（１．８８ｇ）およびN，N－ジメチルホルムアミド（５０ｍｌ）の混合物に、水素化ナトリウム（６０％、油性、３１０ｍｇ）を室温に加え、１５時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチ

ルーヘキサン（１：２，容積比）溶出部から１－〔２－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリルメトキシ）－５－ピリジルメチル〕－４－フェニル－１Ｈ－ピロール－３－カルボン酸メチル（２．７４ｇ，収率９６％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：2.48(3H, s), 3.72(2H, s), 5.00(2H, s), 5.30(2H, s), 6.66(1H, d, J=1.5 Hz), 6.82(1H, d, J=8.5 Hz), 7.2-7.5(10H, m), 7.95-8.15(3H, m)。

実施例 3 2 8

３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１．２０ｇ）、５－クロロメチル－２－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリルメトキシ）ピリジン（１．７５ｇ）およびN，N－ジメチルホルムアミド（５０ｍｌ）の混合物に、水素化ナトリウム（６０％、油性、２７０ｍｇ）を０℃で加えた後、室温で８時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、水洗、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ジエチルエーテル－ヘキサン（２：３，容積比）溶出部から１－〔２－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリルメトキシ）－５－ピリジルメチル〕－３－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１．５６ｇ，収率５７％）を無色油状物として得た。NMR(CDCl₃) δ：1.14(3H, t, J=7 Hz), 2.45(3H, s), 4.13(2H, q, J=7 Hz), 5.10(2H, s), 5.25(2H, s), 6.72(1H, d, J=8.5 Hz), 7.2-7.5(9H, m), 7.80(1H, d, J=2 Hz), 7.95-8.05(3H, m)。

【 0 3 8 7 】 実施例 3 2 9

３－ヒドロキシ－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（４．０７ｇ）、４－クロロメチル－５－メチル－２－フェニルオキサゾール（２．５８ｇ）、炭酸カリウム（１．７３ｇ）およびN，N－ジメチルホルムアミド（３０ｍｌ）の混合物を８０℃で８時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（MgSO₄）後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘキサン（１：２，容積比）溶出部から３－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリルメトキシ）－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（５．８６ｇ，収率９６％）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点９６～９７℃。

実施例 3 3 0

３－（５－メチル－２－フェニル－４－オキサゾリルメトキシ）－１－（４－フェノキシベンジル）－１Ｈ－ピラゾール－４－カルボン酸エチル（１６００ｍｇ）、１規定水酸化ナトリウム水溶液（５ｍｌ）、テトラヒドロフラン（１０ｍｌ）およびエタノール（１０ｍｌ）の混合物を室温で２時間かき混ぜた後、１規定塩酸（５ｍ

10

20

30

40

50

1) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-カルボン酸 (1 4 7 0 m g, 収率 9 7 %) を得た。テトラヒドロフラン-ヘキサンから再結晶した。融点 2 2 2 ~ 2 2 3 °C。

【0 3 8 8】実施例 3 3 1
3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-カルボン酸 (0. 7 5 g)、1 H-1, 2, 3-ベンゾトリアゾール-1-オールアンモニアコンプレックス (0. 2 6 g)、塩酸 1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド (0. 3 3 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 m l) の混合物を室温で終夜かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から 3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-カルボアミド (0. 7 0 g, 収率 9 4 %) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 5 8 ~ 1 5 9 °C。

実施例 3 3 2
3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-カルボアルデヒド (2. 0 0 g) とジエチルホスホノ酢酸エチル (1. 0 6 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 5 m l) 溶液に、0 °C で水素化ナトリウム (6 0 %, 油性、2 2 0 m g) を加え、室温で 2 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 2, 容積比) 溶出部から (E) - 3- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-イル] プロペン酸エチル (2. 1 9 g, 収率 9 5 %) を無色結晶として得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 9 3 ~ 9 4 °C。

【0 3 8 9】実施例 3 3 3
(E) - 3- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-イル] プロペン酸エチル (4 5 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1. 5 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を 5 0 °C で 2 時間かき混ぜた

後、1 規定塩酸 (1. 5 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、(E) - 3- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-イル] プロペン酸 (4 1 0 m g, 収率 9 6 %) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 2 1 0 ~ 2 1 1 °C。

実施例 3 3 4
(E) - 3- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-イル] プロペン酸エチル (1 1 0 0 m g)、5 % パラジウム-炭素 (3 9 0 m g) およびテトラヒドロフラン (3 0 m l) の混合物を水素雰囲気下、室温で 5 時間かき混ぜた。ろ過により、パラジウム-炭素を除去した後、ろ液を濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル-ヘキサン (1 : 1, 容積比) 溶出部から 3- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (9 8 0 m g, 収率 9 5 %) を無色油状物として得た。NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, t, J=7.0 Hz), 2.39 (3H, s), 2.45-2.72 (4H, m), 4.06 (2H, q, J=7.0 Hz), 5.05 (2H, s), 5.15 (2H, s), 6.90-7.46 (13H, m), 7.94-8.06 (2H, m)。

【0 3 9 0】実施例 3 3 5
3- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸エチル (8 0 0 m g)、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l)、テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を室温で 2 時間かき混ぜた後、1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、3- [3- (5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ) -1- (4-フェノキシベンジル) -1 H-ピラゾール-4-イル] プロピオン酸 (7 4 0 m g, 収率 9 7 %) を得た。アセトン-ヘキサンから再結晶した。融点 1 2 0 ~ 1 2 1 °C。

実施例 3 3 6
3- (2-チエニル) -1 H-ピラゾール-4-カルボン酸エチル (1 0. 2 3 g)、4- (4-クロロメチルフェノキシ) メチル-5-メチル-2-フェニルオキサゾール (1 4. 6 6 g)、炭酸カリウム (1 3. 0 9 g) および N, N-ジメチルホルムアミド (1 0 0 m l) の混合物を 8 0 °C で 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O₄) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、

50

酢酸エチルーヘキサン（１：２，容積比）溶出部から１ー〔４ー（５ーメチルー２ーフェニルー４ーオキサゾリルメトキシ）ベンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー１Ｈーピラゾールー４ーカルボン酸エチルを無色結晶（１９．８８ｇ，収率８７％）として得た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点１１３～１１４℃。

【 0 3 9 1 】 実施例 3 3 7

１ー〔４ー（５ーメチルー２ーフェニルー４ーオキサゾリルメトキシ）ベンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー１
Hーピラゾールー４ーカルボン酸エチル（9 0 0 m
g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 m l）、テ
トラヒドロフラン（5 m l）およびエタノール（5 m l）
の混合物を8 0℃で5 時間かき混ぜた。冷却後、1 規定
塩酸（3 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エ
チル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、
濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、１ー〔４ー（５
ーメチルー２ーフェニルー４ーオキサゾリルメトキシ）
ベンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー１ Hーピラゾール
ー４ーカルボン酸（7 5 0 m g，収率8 8％）を得た。
アセトンーヘキサンから再結晶した。融点2 0 4～2 0
5℃。

実施例 3 3 8

〔１ー〔４ー（５ーメチルー２ーフェニルー４ーオキサ
ゾリルメトキシ）ベンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー
１ Hーピラゾールー４ーイル〕アセトニトリル（１． 6
9 g）、4 規定水酸化ナトリウム水溶液（1 0 m l）お
よびエタノール（1 0 m l）の混合物を終夜還流した。
冷却後、1 規定塩酸（4 0 m l）を加え、酢酸エチルで
抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥
（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取
し、〔１ー〔４ー（５ーメチルー２ーフェニルー４ーオ
キサゾリルメトキシ）ベンジル〕ー３ー（２ーチエニ
ル）ー１ Hーピラゾールー４ーイル〕酢酸（１． 1 3
g，収率6 4％）を得た。アセトンーヘキサンから再結
晶した。融点9 8～9 9℃。

【 0 3 9 2 】 実施例 3 3 9

〔１ー〔４ー（５ーメチルー２ーフェニルー４ーオキサ
ゾリルメトキシ）ベンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー
１ Hーピラゾールー４ーイル〕メチルマロン酸ジエチル
（6． 0 8 g）、4 規定水酸化ナトリウム水溶液（1 0
m l）およびエタノール（1 0 m l）の混合物を1 時間
還流した。冷却後、1 規定塩酸（4 0 m l）を加え、酢
酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗
浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。得られた無色油
状物をピリジン（5 0 m l）に溶解し、1 1 0℃で2 時
間かき混ぜた。ピリジンを減圧下、除去した後、酢酸エ
チルを加えた。得られた溶液を、希塩酸、続いて、飽和
食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮し、得られ
た無色結晶をろ取し、３ー〔１ー〔４ー（５ーメチルー
２ーフェニルー４ーオキサゾリルメトキシ）ベンジル〕

ー３ー（２ーチエニル）ー１ Hーピラゾールー４ーイ
ル〕プロピオン酸（4． 0 2 g，収率8 0％）を得た。
アセトンーヘキサンから再結晶した。融点1 7 2～1 7
3℃。

実施例 3 4 0

１ー〔４ー（２ーフェニルー４ーチアゾリルメトキシ）
ベンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー１ Hーピラゾール
ー４ーカルボアルデヒド（1． 5 4 g）とジエチルホス
ホノ酢酸エチル（0． 8 2 g）の N， Nージメチルホル
ムアミド（1 5 m l）溶液に、0℃で水素化ナトリウム
（6 0％、油性、1 5 0 m g）を加え、室温で2 時間か
き混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し
た。酢酸エチル層は、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗
浄、乾燥（M g S O₄）後、濃縮した。残留物をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルーヘ
キサン（１：２，容積比）溶出部から（E）ー３ー〔１
ー〔４ー（２ーフェニルー４ーチアゾリルメトキシ）ベ
ンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー１ Hーピラゾールー
４ーイル〕プロペン酸エチル（1． 6 5 g，収率9 3
％）を無色結晶として得た。酢酸エチルーヘキサンから
再結晶した。融点1 0 4～1 0 5℃。

【 0 3 9 3 】 実施例 3 4 1

（E）ー３ー〔１ー〔４ー（２ーフェニルー４ーチアゾ
リルメトキシ）ベンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー１
Hーピラゾールー４ーイル〕プロペン酸エチル（1． 2
5 g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（5 m l）、テ
トラヒドロフラン（5 m l）およびエタノール（5 m
l）の混合物を5 0℃で2 時間かき混ぜた後、1 規定塩
酸（5 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチ
ル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃
縮した。得られた無色結晶をろ取し、（E）ー３ー〔１
ー〔４ー（２ーフェニルー４ーチアゾリルメトキシ）ベ
ンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー１ Hーピラゾールー
４ーイル〕プロペン酸（9 7 0 m g，収率8 2％）を得
た。酢酸エチルーヘキサンから再結晶した。融点1 3 7
～1 3 8℃。

実施例 3 4 2

〔１ー〔４ー（２ーフェニルー４ーチアゾリルメトキ
シ）ベンジル〕ー３ー（２ーチエニル）ー１ Hーピラゾ
ールー４ーイル〕メチルマロン酸ジエチル（4． 0 9
g）、1 規定水酸化ナトリウム水溶液（3 0 m l）、テ
トラヒドロフラン（3 0 m l）およびエタノール（3 0
m l）の混合物を1 時間還流した。冷却後、1 規定塩酸
（3 0 m l）を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチ
ル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S O₄）後、濃
縮した。得られた無色油状物をピリジン（5 0 m l）に
溶解し、1 1 0℃で2 時間かき混ぜた。ピリジンを減圧
下、除去した後、酢酸エチルを加えた。得られた溶液
を、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥（M g S
O₄）後、濃縮し、得られた無色結晶をろ取し、３ー

〔 1 - 〔 4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (3 . 2 5 g , 収率 9 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 3 3 ~ 1 3 4 °C。

【 0 3 9 4 】 実施例 3 4 3
3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (1 . 4 3 g) 、 4 - (4 - クロロメチルフェノキシ) メチル - 2 - フェニルオキサゾール (1 . 8 8 g) 、 炭酸カリウム (1 . 3 0 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (3 0 m l) の混合物を 8 0 °C で 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 1 - 〔 4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを無色結晶 (2 . 8 1 g , 収率 9 2 %) として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 1 4 ~ 1 1 5 °C。

実施例 3 4 4
〔 1 - 〔 4 - (2 - フェニル - 4 - オキサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] メチルマロン酸ジエチル (1 . 7 5 g) 、 2 規定水酸化ナトリウム水溶液 (1 0 m l) およびエタノール (1 0 m l) の混合物を 2 時間還流した。冷却後、1 規定塩酸 (2 0 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色油状物をピリジン (3 0 m l) に溶解し、1 1 0 °C で 2 時間かき混ぜた。ピリジンを減圧下、除去した後、酢酸エチルを加えた。得られた溶液を、希塩酸、続いて、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮し、得られた無色結晶をろ取し、3 - 〔 1 - 〔 4 - (2 - フェニル - 4 - オ

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例 4 の化合物	3 0 mg
2) 微粉末セルロース	1 0 mg
3) 乳糖	1 9 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	6 0 mg

1) 、 2) 、 3) および 4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

製剤例 2 (錠剤の製造)

1) 実施例 4 の化合物	3 0 g
2) 乳糖	5 0 g
3) トウモロコシデンプン	1 5 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	4 4 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
1 0 0 0 錠 計	1 4 0 g

キサゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] プロピオン酸 (1 . 2 4 g , 収率 8 5 %) を得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 1 4 5 ~ 1 4 6 °C。

【 0 3 9 5 】 実施例 3 4 5
3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (5 . 6 0 g) 、 4 - (4 - クロロメチルフェノキシ) メチル - 2 - フェニルチアゾール (7 . 9 6 g) 、 炭酸カリウム (6 . 9 8 g) および N , N - ジメチルホルムアミド (7 5 m l) の混合物を 8 0 °C で 8 時間かき混ぜた。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチル - ヘキサン (1 : 2 , 容積比) 溶出部から 1 - 〔 4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチルを無色結晶 (1 0 . 9 3 g , 収率 8 7 %) として得た。酢酸エチル - ヘキサンから再結晶した。融点 9 4 ~ 9 5 °C。

実施例 3 4 6
1 - 〔 4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸エチル (7 5 0 m g) 、 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 m l) 、 テトラヒドロフラン (5 m l) およびエタノール (5 m l) の混合物を 8 0 °C で 5 時間かき混ぜた。冷却後、1 規定塩酸 (3 m l) を加え、酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層は、飽和食塩水で洗浄、乾燥 (M g S O 4) 後、濃縮した。得られた無色結晶をろ取し、1 - 〔 4 - (2 - フェニル - 4 - チアゾリルメトキシ) ベンジル] - 3 - (2 - チエニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - カルボン酸 (6 4 0 m g , 収率 9 0 %) を得た。アセトン - ヘキサンから再結晶した。融点 1 8 7 ~ 1 8 8 °C。

【 0 3 9 6 】

【 0 3 9 7 】

239

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このようにして、1錠あたり実施例4の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

【0398】

【発明の効果】本発明化合物および本発明の医薬組成物は、低毒性であり、例えば糖尿病(例、1型糖尿病、2型糖尿病、妊娠糖尿病等)の予防・治療剤、高脂血症(例、高トリグリセライド血症、高コレステロール血症、低HDL血症、食後高脂血症等)の予防・治療剤、インスリン感受性増強剤、インスリン抵抗性改善剤、耐糖能不全(IGT)の予防・治療剤、および耐糖能不全から糖尿病への移行抑制剤として用いることができる。また、本発明化合物および本発明の医薬組成物は、例えば糖尿病性合併症[例、神経障害、腎症、網膜症、白内障、大血管障害、骨減少症、糖尿病性高浸透圧昏睡、感染症(例、呼吸器感染症、尿路感染症、消化器感染症、皮膚軟部組織感染症、下肢感染症等)、糖尿病性壊疽、口腔乾燥症、聴覚の低下、脳血管障害、末梢血行障害等]、肥満、骨粗鬆症、悪液質(例、癌性悪液質、結核性悪液質、糖尿病性悪液質、血液疾患性悪液質、内分泌疾患性悪液質、感染症性悪液質または後天性免疫不全症候群による悪液質)、脂肪肝、高血圧、多嚢胞性卵巣症候群、腎臓疾患(例、糖尿病性ネフロパシー、糸球体腎炎、糸球体硬化症、ネフローゼ症候群、高血圧性腎硬化症、末期腎臓疾患等)、筋ジストロフィー、心筋梗塞、狭心症、脳血管障害(例、脳梗塞、脳卒中)、インスリン抵抗性症候群、シンドロームX、高インスリン血症、高インスリン血症における知覚障害、腫瘍(例、白血病、乳癌、前立腺癌、皮膚癌等)、過敏性腸症候群、急性または慢性下痢、炎症性疾患(例、慢性関節リウマチ、変形性脊椎炎、変形性関節炎、腰痛、痛風、手術外傷後の炎症、腫脹の緩解、神経痛、咽喉頭炎、膀胱炎、肝炎(非アルコール性脂肪性肝炎を含む)、肺炎、膵炎、炎症性大腸疾患、潰瘍性大腸炎等)、内臓肥満症候群、動脈硬化症(例、アテローム性動脈硬化症等)などの予防・治療剤としても用いることができる。また、本発明化合物および本発明の医薬組成物は、消化性潰瘍、急性または慢性胃炎、胆道ジスキネジア、胆のう炎等に伴う腹痛、悪心、嘔吐、上腹部不快感などの症状の改善などにも用いることができる。さらに、本発明化合物および本発明の医薬組成物は、食欲を調整(亢進または抑制)するため、例えば痩身、虚食症の治療剤(痩身または虚食症の投与対象における体重増加)または肥満の治療剤として用いることもできる。

【0399】

【配列表】SEQUENCE LISTING

<110> Takeda Chemical Industries, Ltd.

<120> Nitrogen containing 5-membered heterocyclic

compounds

<130> A5630

<150> JP 11-320317

<151> 1999-11-10

<150> JP 11-352237

<151> 1999-12-10

<160> 8

<210> 1

<211> 33

10 <212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 1

GTGGGTACCG AAATGACCAT GGTGACACA GAG 33

<210> 2

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

20 <220>

<223>

<400> 2

GGGGTCGACC AGGACTCTCT GCTAGTACAA GTC 33

<210> 3

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

30 <400> 3

TTAGAATTCG ACATGGACAC CAAACATTTC CTG 33

<210> 4

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 4

CCCCTCGAGC TAAGTCATTT GGTGCGGCGC CTC 33

<210> 5

<211> 36

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223>

<400> 5

TCGACAGGGG ACCAGGACAA AGGTCACGTT CGGGAG 36

<210> 6

<211> 36

50 <212> DNA

<213> Artificial Sequence		<400> 7	
<220>		CCCAGATCTC CCCAGCGTCT TGTCATTG	28
<223>		<210> 8	
<400> 6		<211> 28	
TCGACTCCCG AACGTGACCT TTGTCCTGGT CCCCTG	36	<212> DNA	
<210> 7		<213> Artificial Sequence	
<211> 28		<220>	
<212> DNA		<223>	
<213> Artificial Sequence		<400> 8	
<220>		10 TCACCATGGT CAAGCTTTTA AGCGGGTC	28
<223>			

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード [*] (参考)
A 6 1 K	31/4184	A 6 1 K	31/4184
	31/422		31/422
	31/4245		31/4245
	31/427		31/427
	31/437		31/437
	31/4439		31/4439
	31/4709		31/4709
	31/497		31/497
	31/502		31/502
	31/5415		31/5415
	45/00		45/00
A 6 1 P	1/00	A 6 1 P	1/00
	1/02		1/02
	1/04		1/04
	1/12		1/12
	1/14		1/14
	1/16		1/16
	1/18		1/18
	3/04		3/04
	3/06		3/06
	3/08		3/08
	3/10		3/10
	5/00		5/00
	5/24		5/24
	5/50		5/50
	7/00		7/00
	7/06		7/06
	7/10		7/10
	9/04		9/04
	9/10		9/10
	9/12		9/12
	9/14		9/14
	11/00		11/00

13/02			13/02		
13/10			13/10		
13/12			13/12		
15/08			15/08		
15/10			15/10		
17/00	1 0 1		17/00	1 0 1	
19/00			19/00		
19/02			19/02		
19/06			19/06		
19/10			19/10		
21/04			21/04		
25/00			25/00		
25/02			25/02		
	1 0 1			1 0 1	
25/16			25/16		
25/28			25/28		
27/02			27/02		
27/16			27/16		
29/00			29/00		
	1 0 1			1 0 1	
31/00			31/00		
31/06			31/06		
31/14			31/14		
31/18			31/18		
31/20			31/20		
35/00			35/00		
35/02			35/02		
37/02			37/02		
43/00	1 0 5		43/00	1 0 5	
	1 1 1			1 1 1	
	1 2 1			1 2 1	
	1 2 3			1 2 3	
C O 7 D 207/337			C O 7 D 207/337		
231/12			231/12	C	
				D	
231/14			231/14		
401/12			401/12		
401/14			401/14		
403/12			403/12		
407/12			407/12		
409/12			409/12		
413/12			413/12		
413/14			413/14		
417/12			417/12		
417/14			417/14		
471/04	1 0 5		471/04	1 0 5 E	

(72) 発明者 木村 宏之
大阪府堺市大浜中町 1 丁 2 番20号808

F ターム(参考)	4C063	AA01	AA03	BB03	BB07	BB08
		BB09	CC12	CC22	CC26	CC28
		CC34	CC42	CC51	CC52	CC58
		CC62	CC64	CC73	CC75	CC92
		DD04	DD12	DD14	DD22	EE01
	4C065	AA03	BB06	CC01	DD02	EE02
		HH01	HH02	JJ02	JJ03	KK01
		LL03	PP03	PP09		
	4C069	AC06	BD03			
	4C084	AA17	AA20	AA24	MA02	NA14
		NA15	ZA011	ZA021	ZA081	
		ZA151	ZA161	ZA331	ZA341	
		ZA361	ZA421	ZA451	ZA511	
		ZA551	ZA591	ZA661	ZA671	
		ZA701	ZA731	ZA751	ZA811	
		ZA831	ZA941	ZA961	ZA971	
		ZB071	ZB111	ZB151	ZB271	
		ZB311	ZB351	ZC031	ZC311	
		ZC331	ZC351	ZC422	ZC551	
		ZC751				
	4C086	AA01	AA02	AA03	BC05	BC17
		BC36	BC39	BC41	BC48	BC61
		BC69	BC71	BC82	BC89	CB05
		GA02	GA14	MA01	MA04	NA14
		NA15	ZA01	ZA02	ZA08	ZA15
		ZA16	ZA33	ZA34	ZA36	ZA42
		ZA45	ZA51	ZA55	ZA59	ZA66
		ZA67	ZA70	ZA73	ZA75	ZA81
		ZA83	ZA94	ZA96	ZA97	ZB07
		ZB11	ZB15	ZB27	ZB31	ZB35
		ZC03	ZC31	ZC33	ZC35	ZC42
		ZC55	ZC75			